

**Vorstufen zur Synthese
kernhydrierter Stilbene**

von

FRITZ ENGELBRECHT

aus Kemating, Lkr. Passau

VORSTUFEN ZUR SYNTHESE
KERNHYDRIERTER STILBENE



Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Fritz E n g e l b r e c h t

aus

Kemating

Als Dissertation genehmigt von
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen..

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 1959

Dekan: Universitätsprofessor Dr.R. Fleischmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.G. Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.O. Dann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1956 bis Februar 1958 im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. G. H E S S E

danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die zahlreichen wertvollen Hinweise und Ratschläge, die er mir im Verlauf der Arbeit zuteil werden ließ, sowie für das stete Interesse, das er dem Fortschreiten meiner Versuche entgegenbrachte.

Inhalt

	Seite
Zusammenfassung	1
Einleitung	2
Synthese des 4-Methoxy-cyclohexyläthylketons .	5
a) Darstellung des 4-Methoxy-cyclohexan-carbonsäure(1)-methylesters	8
b) Darstellung der 4-Methoxy-cyclohexan-carbonsäure(1)	12
Einige Überlegungen zur Frage der sterischen Konfiguration	13
c) Darstellung des 4-Methoxy-cyclohexan-carbonsäure(1)-chlorids	16
d) Zur Darstellung des Diäthylcadmiums	17
Darstellung des Cyclohexyläthylketons	21
e) Umsetzung des 4-Methoxy-cyclohexan-carbonsäure(1)-chlorids mit Diäthylcadmium	23
Darstellung des 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyds	34
a) Aus dem N-Methylanilid des 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-chlorids	35
b) Aus dem 4-Methoxy-cyclohexylmethylol(1)	39
Versuche zur Methylierung des trans-Chinitz mit Na und Methyljodid in flüssigem NH_3	40
Versuche zur Methylierung des trans-Chinitzhalbacetats mit Na und Methyljodid in fl. NH_3	43
Darstellung des trans-4-Methoxy-cyclohexylacetats(1)	46
Darstellung des trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1)	46
Chlorierung des trans-4-Methoxy-cyclohexanols(1) mit PCl_3	47
Diskussion des Ergebnisses	48
Experimenteller Teil	52
Literaturverzeichnis	69
Lebenslauf	71

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit hat die Darstellung einiger Vorstufen für die Synthese kernhydrierter Stilbene zum Inhalt.

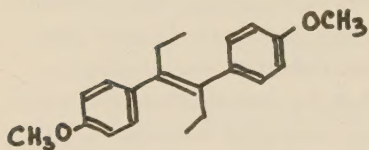
Im ersten Abschnitt wird - ausgehend vom Anissäuremethylester - die Synthese des 4-Methoxy-cyclohexyl-äthylketons in vier Stufen beschrieben. Die als Endstufe dieser Synthese durchgeführte Umsetzung des 4-Methoxy-cyclohexyl-carbonsäure(1)-chlorids mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ verläuft nicht einheitlich. Dementsprechend ist die erzielte Ketonausbeute vom präparativen Standpunkt aus noch nicht befriedigend.

Im zweiten Abschnitt werden zwei neue Synthesen des 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyds angegeben. Die beiden Synthesen verlaufen - ebenfalls vom Anissäuremethylester ausgehend - über fünf bzw. drei Stufen. Die erzielten Ausbeuten betragen 30 bzw. 34 % d. Th.

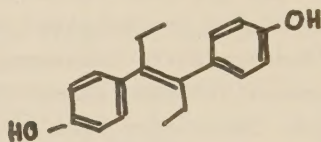
Der dritte Abschnitt befasst sich mit Versuchen zur Methylierung des trans-Chinitis und des trans-Chinit-halbacetats. Methylierungsversuche mit Na und CH_3J in flüssigem NH_3 verlaufen unbefriedigend. Die Methylierung des trans-Chinit-halbacetats gelingt schließlich mit CH_3J und Ag_2O . Das erhaltene trans-4-Methoxy-cyclohexylacetat(1) wird unter milden Bedingungen zum trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1) verseift. Dessen Chlorierung mit PCl_3 liefert nur zum Teil das erwartete trans-4-Methoxy-cyclohexylchlorid(1). Als Nebenprodukt erhält man 4-Methoxy-cyclohexen Δ^1 . Die Deutung dieses Ergebnisses wird versucht.

Einleitung.

Im Jahre 1938 gelang DODDS und ROBINSON (1) die Synthese des Stilböstroldimethyläthers. Diese Substanz und - in verstärktem Maße - ihr Entmethylierungsprodukt, das Stilböstrol, wirken bekanntlich östrogen.

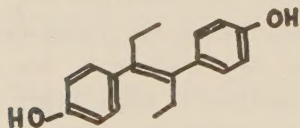


Stilböstroldimethyl-
äther

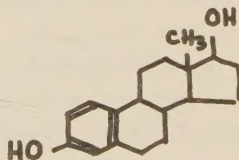


Stilböstrol

Diese Eigenschaft beruht, wie INHOFFEN (2) am Stuartmodell zeigte, auf dem annähernd übereinstimmenden Abstand der OH-Gruppen von trans-Stilböstrol und dem natürlichen Hormon Östradiol:



trans-Stilböstrol

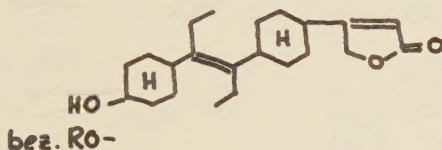


Östradiol

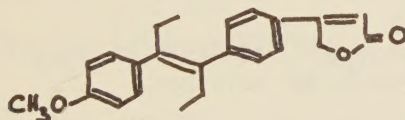
Das cis-Stilböstrol ist völlig unwirksam.

Kernhydrierte Stilböstrole und deren Derivate verdienen in zweierlei Hinsicht ein besonderes Interesse: Einmal wegen ihrer vermuteten östrogenen Wirksamkeit, die aus der struk-

turellen Verwandtschaft zum Stilböstrol geschlossen werden kann, und zum anderen deswegen, weil man durch Anfügen eines Butenolidringes zu Verbindungen mit der Wirkung von Strophantinoiden gelangen könnte:

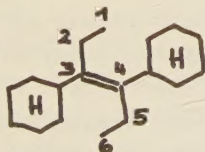


Das aromatische Analogon, nämlich das 4-Methoxy-4- α,β -butenolido- α,β -diäthylstilben wurde von LINNEL u. SAID (3) hergestellt.

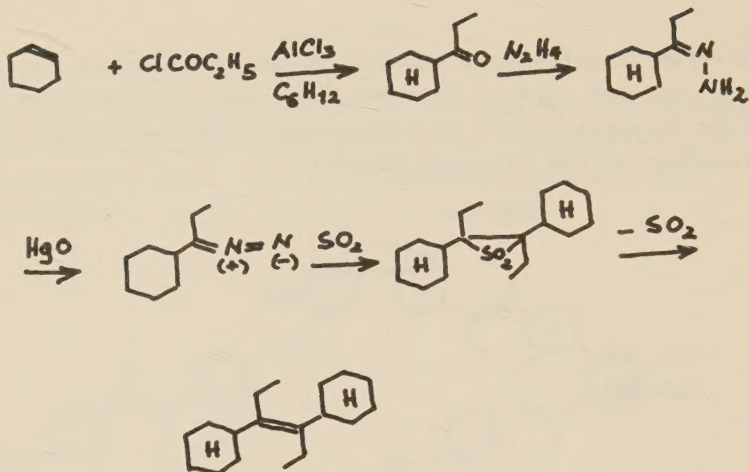


Seine Herzaktivität entspricht etwa 1/1000 derjenigen eines natürlichen Strophantinoids.

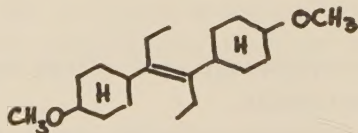
Die Synthese eines kernhydrierten Stilbenderivates, nämlich des 3,4-Dicyclohexyl-hexens Δ^3



gelang erstmals HESSE u. REICHOLD (4). Sie übertrugen dabei das Verfahren von VARGHA u. KOVACS (5) zur Darstellung des Stilböstrol-dimethyläthers in die hydroaromatische Reihe:



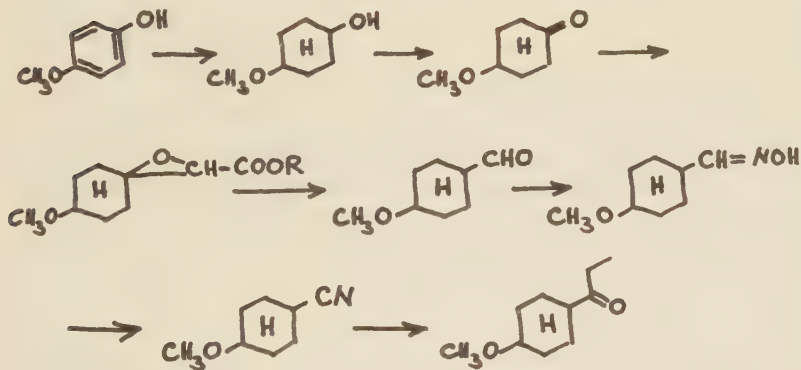
Auf dem gleichen Wege sollte die Synthese des 3,4 Di-(4-Methoxy-cyclohexyl)-hexens Δ^3 erfolgen.



Dabei bereitete jedoch die Darstellung des als Schlüssel-substanz benötigten 4-Methoxy-cyclohexy-äthylketons erhebliche Schwierigkeiten. In dieser Arbeit wird ein vierstufiges Verfahren zur Darstellung dieser Substanz beschrieben. Ferner werden einige weitere, im Hinblick auf die Darstellung des 3,4-Di-(4-Methoxy-cyclohexyl)-hexens Δ^3 wichtige, Verbindungen dargestellt.

Synthese des 4-Methoxy-cyclohexyl-äthylketons.

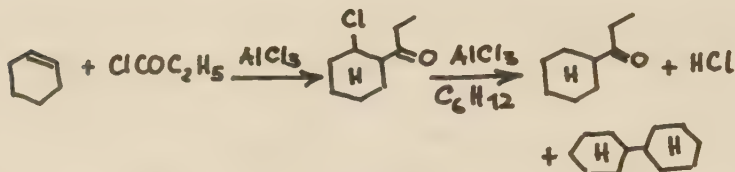
Diese Substanz wurde von FIESSELMANN u. WOLFRAM (6) in einer nicht veröffentlichten Arbeit auf folgendem Wege zugänglich gemacht:



wobei z.B. die Überführung des 4-Methoxy-cyclohexanons(1) in den 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd mit einer Ausbeute von 20 %, bezogen auf das eingesetzte Keton, verläuft. Wir suchten sie auf einem einfacheren Wege zu synthetisieren, hatten dabei aber erhebliche Schwierigkeiten. Wie bereits früher dargelegt, ließen sich folgende Pläne nicht realisieren:

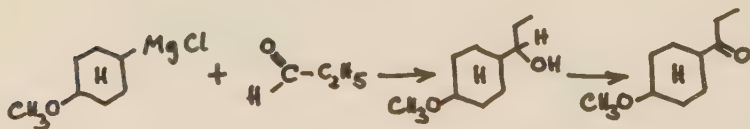
- 1) Die von NENITZESCU (7) auf die Darstellung hydroaromatischer Ketone erweiterte Reaktion von DARZENS (8), wobei Cyclohexen und ein Säurechlorid mit Hilfe von AlCl_3 kondensiert werden. Das entstehende α -Chlorketon wird anschließend in Gegenwart von AlCl_3 und eines Wasserstoffdonators, z.B. Cyclohexan, hydrierend entchlort. NENITZESCU gelang so die Darstellung des Cyclohexyl-

äthylketons, das später von HESSE u. REICHOLD (4) auf dem gleichen Wege durch Spezifizierung der Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 50 % d.Th. erhalten wurde:



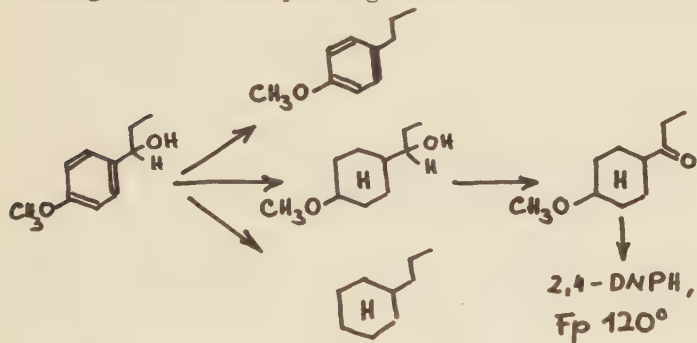
Die Übertragung dieser Reaktion auf das 4-Methoxy-cyclohexen Δ^1 gelang nicht. Die in Gegenwart von AlCl_3 verlaufende hydrierende Abspaltung des Chlors bewirkt gleichzeitig eine Ätherspaltung, so daß nur Cyclohexyl-äthylketon und vermutlich Δ^3 - oder Δ^4 -Cyclohexenylketon isoliert werden konnte.

- 2) Die Grignard-Reaktion aus 4-Methoxy-cyclohexylchlorid und Propionaldehyd, die zunächst zum 1-(4-Methoxy-cyclohexyl)-propanol(1) und durch dessen Oxydation zum 4-Methoxy-cyclohexyl-äthylketon führen sollte:

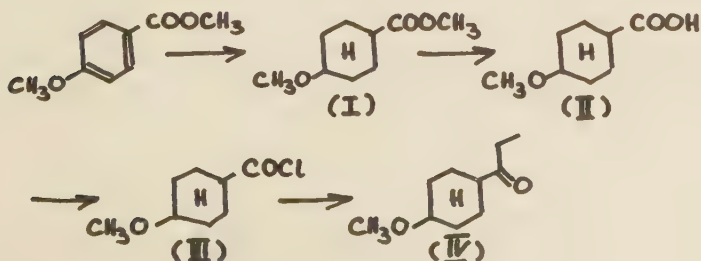


Es gelang nicht, das 4-Methoxy-cyclohexylchlorid(1) in präparativ hinreichender Ausbeute zu erhalten. Das bislang nicht trennbare Isomerengemisch des 4-Methoxy-cyclohexanols lieferte bei der Chlorierung als Hauptprodukt 4-Methoxy-cyclohexen Δ^1 .

3) Die Druckhydrierung des 1-(4-Methoxy-phenyl)-propanols(1) mit Raney Ni, Raney Ni/PtO₂ und Raney Ni/Pd scheiterte an einer Anzahl unerwünschter Nebenreaktionen. Insbesondere sei die in allen Fällen beobachtete Hydrogenolyse der benzylständigen OH-Gruppe hervorgehoben. Im Falle der Hydrierung mit Raney Ni/Pd wurde auch eine weitgehende Ätherspaltung beobachtet.



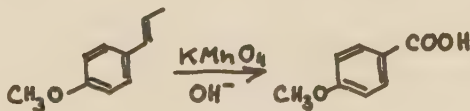
In der vorliegenden Arbeit befaßten wir uns vorwiegend mit Versuchen, das Keton durch die Umsetzung des 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-chlorids mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ zugänglich zu machen. Es gelang, das 4-Methoxy-cyclohexyläthylketon in einer Ausbeute von 20 - 30 % d. Th. zu isolieren. Die Trennung von entstandenen Nebenprodukten gestaltete sich mühsam und zeitraubend. Über die Natur der entstandenen Nebenprodukte besteht erst teilweise Klarheit. Die durchgeführte Reaktionsfolge hat folgende Stufen:



Mit Ausnahme des Anissäuremethylesters war in der Literatur keine dieser Substanzen beschrieben. Als unsere Versuche auf der Ketonstufe angelangt waren, erschien in den Fortschrittsberichten ein Kurzreferat einer Arbeit von SINDHU PARKHI (9), in der die gleiche Reaktionsfolge, allerdings ausgehend vom p-Oxy-benzoesäureäthylester, beschrieben wurde. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im folgenden von uns bei den entsprechenden Verbindungen angeführt.

Darstellung des 4-Methoxy-cyclohexan-
carbonsäure(1)-methylesters (I).

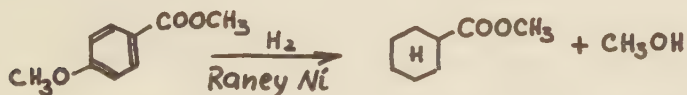
Die als Ausgangsprodukt benötigte Anissäure würde anfangs durch Abbau des Anethols mit KMnO_4 nach KING u. MURCH (10) erhalten:



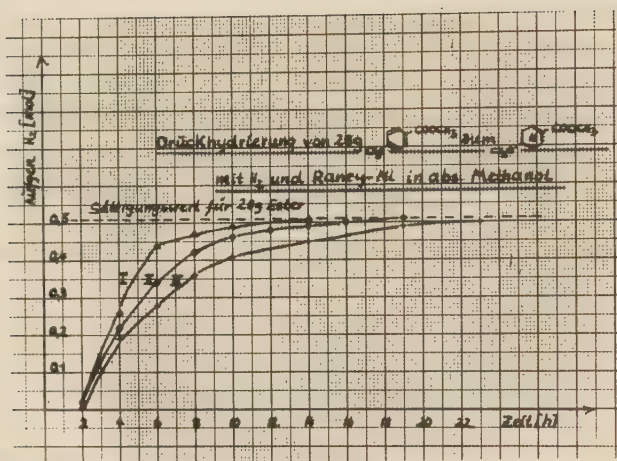
Später verwendeten wir ein käufliches Produkt der Firma Dr. Th. Schuchhardt, München. Die Darstellung des Anissäuremethylesters erfolgte durch Veresterung mit CH_3OH und H_2SO_4 nach der Angabe von LIFSCHITZ u. GIRBES (11). Man erhält leicht eine Ausbeute von 90 % d. Th. Der Ester schmilzt bei 49° .

Die Druckhydrierung wurde in absolutem Methanol als Lösungsmittel und mit einem Raney-Ni Katalysator nach MOZINGO (12) durchgeführt. Dieser Katalysator büßt, in Wasser oder Methanol unter Luftausschluß gelagert, selbst nach Monaten nichts

von seiner Aktivität ein. Wesentlich für eine gute Ausbeute bei der Druckhydrierung ist ein hoher Wasserstoffanfangsdruck und damit eine hohe Wasserstoffkonzentration. Das bedingt allerdings beim Arbeiten mit kleinen Autoklaven und ohne Kompressor den Einsatz kleiner Substanzmengen. Arbeitet man mit einem 0,5 l Autoklaven, so kann man etwa 28 g (0,17 mol) Ester einsetzen, wenn der Wasserstoffanfangsdruck wenigstens 130 kg/cm^2 beträgt. Höherer Wasserstoffdruck (den handelsüblichen Wasserstoffflaschen entnimmt man maximal 150 kg/cm^2) beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit günstig. Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit werden weiterhin durch die Mengen von Lösungsmittel und Katalysator erhöht. Als günstigste Reaktionstemperatur fanden wir 160° . Die Wasserstoffaufnahme beginnt bei etwa $100 - 120^\circ$ und verläuft bei 160° mit brauchbarer Geschwindigkeit, ohne eine als Nebenreaktion stattfindende hydrierende Abspaltung der Methoxyl-Gruppe zu sehr zu fördern:



Im folgenden Diagramm sind drei Hydrierkurven aufgetragen. Sie lassen insbesondere - unter sonst gleichen Umständen - den Einfluß des Wasserstoffanfangsdruckes und der Wasserstoffkonzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit erkennen.



I : 1 l Magnetrührautoklav; eingesetzte Substanzmengen:
 28 g Ester, 15 g Raney-Ni, 90 ml abs. Methanol.
 Anfangsdruck 134 atü/15°. Reaktionstemp.: 150°.
 Maximaldruck 187 atü/150°, Hydrierdauer: 14^h.

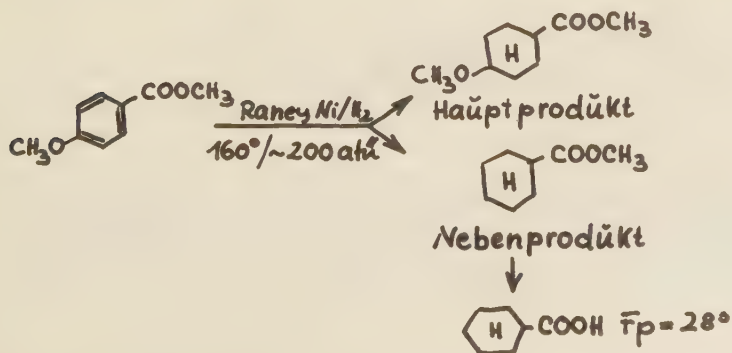
II : 0,5 l Schüttelautoklav; Ansatz wie unter I.
 Anfangsdruck 144 atü/15°. Reaktionstemp.: 160°.
 Maximaldruck 208 atü/153°. Hydrierdauer: 19^h.

III: 0,5 l Schüttelautoklav; Ansatz wie unter I.
 Anfangsdruck 130 atü/15°. Reaktionstemp.: 160°.
 Maximaldruck 194 atü/160°. Hydrierdauer: 23^h.

Die Hydrierung wird nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge abgebrochen. Die Berechnung des aufgenommenen Wasserstoffes kann natürlich nicht mit der idealen Gasgleichung erfolgen. Der Wasserstoff verhält sich nämlich

bei den von uns verwendeten Drucken wie ein reales Gas. Infolgedessen ist sein Produkt aus $p \cdot v$ nicht mehr konstant, sondern druckabhängig. 1 l Gasraum enthält also z.B. bei 200 atü und 100° nicht 6,73 mole Wasserstoff, wie man aus der idealen Gasgleichung errechnen würde, sondern - unter Benützung der p_v -Werte im D'Ans-Lax, S 829 - nur 5,9 mol. Die umständliche Rechenarbeit umgeht man, wenn eine graphische Darstellung im HOUBEN-WEYL (13) verwendet wird, aus der die Mole Wasserstoff in 1 l Raum bei verschiedenen Drucken und Temperaturen direkt entnommen werden können. Man hat die so gefundenen Werte dann nur mehr mit dem freien Volumen (= Volumen des Autoklaven - Volumen der eingebrachten Substanzen) zu multiplizieren.

Es wurde bereits angedeutet, dass die Druckhydrierung des Anissäuremethylesters nicht einheitlich verläuft. Die beobachtete Nebenreaktion besteht in einer hydrierenden Abspaltung der CH_3O -Gruppe und führt zum Cyclohexancarbonsäuremethylester. Dieser Ester wird in einer Ausbeute von 14 - 16 %, bezogen auf das Ausgangsprodukt, als durchdringend riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt $64 - 65^\circ$ bei 10 torr isoliert. Die Verseifung des Esters lieferte Cyclohexancarbonsäure vom $\text{Fp} = 28^\circ$. Deren Mischschmelzpunkt mit einem authentischen Präparat ergab keine Depression.

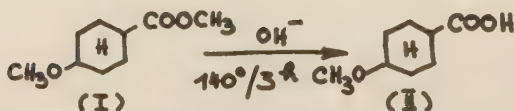


MARSHALL, KÜCK u. ELDERFIELD (14) haben bei der Hydrierung des o-Methoxy-benzoesäuremethylesters den Cyclohexancarbonsäuremethylester als Hauptprodukt erhalten. Die Ausbeute an 2-Methoxy-cyclohexancarbonsäuremethylester(1) betrug lediglich 30 % d.Th. Dieses ungünstige Ergebnis wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Autoren mit einer Temperatur von 200° gearbeitet haben. Unter dieser Bedingung ist nach SCHRÖTER (15) die Sprengung der C-O-Bindung bereits sehr begünstigt.

Die Ausbeute an 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-methylester betrug maximal 62 %, bzw. auf umgesetztes Ausgangsprodukt umgerechnet 69 % d.Th. Diese Angabe bezieht sich auf ein zweimal über eine 20 cm lange Vigreux-Kolonne gereinigtes Produkt. Die erhaltene Substanz ist eine farblose Flüssigkeit von angenehmem, aber äußerst stark anhaftendem Geruch. Der Siedepunkt beträgt 102,5 - 103° bei 13 torr.

Darstellung der 4-Methoxy-cyclohexan-
carbonsäure(1) (II).

Die Verseifung des Esters (I) gelang bequem mit überschüssiger 1 n NaOH:



Man erhält Ausbeuten von 85 - 90 % d.Th. und darüber, sofern man die Säure (II) nach Ansäuern des alkalischen Verseifungsproduktes hinreichend lange, am besten in einem

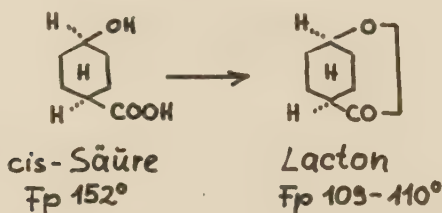
Apparat nach Kutscher-Steddel, extrahiert. Die Säure (II) ist eine wasserhelle, ölige Flüssigkeit von schwach fettsäureartigem Geruch. Siedepunkt: $124^{\circ}/0,6$ torr.

Einige Überlegungen zur Frage der
sterischen Konfiguration.

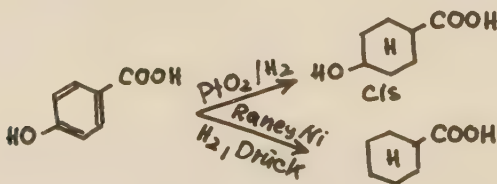
Der scharfe Siedepunkt sowohl des Esters (I) als auch der Säure (II) deutet darauf hin, dass es sich bei beiden Substanzen um sterisch einheitliche Formen handelt. Nach Angaben in der Literatur ist in 1,4 und 1,2 - substituierten Cyclohexanderivaten die trans-Form die stabile Form. So findet DAUBEN (16) das Verhältnis von cis:trans-2-Methylcyclohexanol(1) wie 1:99 und von cis:trans-4-Methylcyclohexanol(1) wie 12:88. Beim 3-Methyl-cyclohexanol(1) überwiegt dagegen die cis-Form. Im Gegensatz hierzu steht ein Ergebnis von MUSSER u. ADKINS (17). Sie beobachteten bei der Hydrierung des 2- u. 4-Methylcyclohexanons(1) mit Raney-Ni vorzugsweise die Bildung der cis-Cyclohexanole, während das 3-Methyl-cyclohexanon(1) hauptsächlich den trans-Alkohol lieferte. Schließlich finden BURWELL (18), sowie WICKER (19), daß Ni-Katalysatoren substituierte Cyclohexanole nach ihrer Bildung noch zu isomerisieren vermögen. Diese Beobachtung kompliziert den Sachverhalt zusätzlich.

Immerhin konnten OWEN u. ROBINS (20) bei der Druckhydrierung des p-Oxy-benzoesäureäthylesters mit Raney-Ni wahrscheinlich machen, daß hierbei als Hauptprodukt der trans-4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure(1)äthylester entstanden ist. Als Beweis führen sie das Ergebnis der Verseifung an. Dabei erhielten sie hauptsächlich eine Säure vom Schmelzpunkt $119,5^{\circ}$. Dieser Schmelzpunkt kommt der trans-

4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure(1) zu. Die entsprechende cis-Säure schmilzt bei 152° . Daß ihr die cis-Konfiguration zukommt, haben BALAS u. SRÖL (21) durch die Bildung eines Lactons vom Fp $109 - 110^{\circ}$ bewiesen.



In diesem Zusammenhang ist ein Ergebnis von HARDEGGER, PLATTNER u. BLANK (22) interessant. Diese Autoren erhielten nämlich bei der Hydrierung der p-Oxy-benzoesäure mit PtO_2 unter Normaldruck als Hauptprodukt die cis-4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure(1). Versuche zur Hydrierung der p-Oxy-benzoesäure mit Raney-Ni unter Druck scheiterten überhaupt und führten immer zur Hexahydrobenzoesäure:

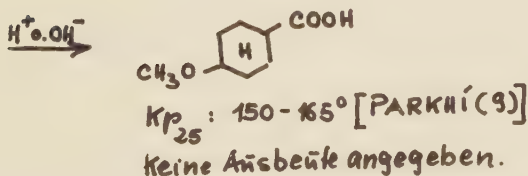
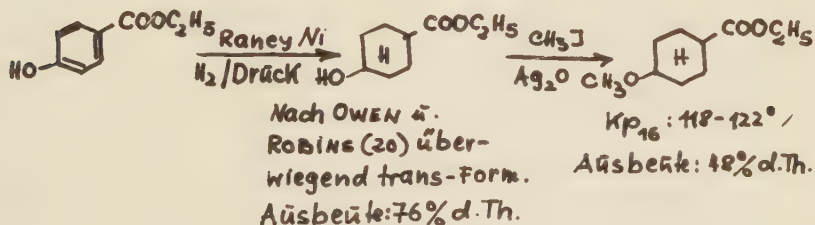


Die von OWEN u. ROBINS (20) gemachten Beobachtungen legen für die von uns dargestellten Verbindungen (I) und (II) die Annahme der trans-Konfiguration nahe. Der Beweis hierfür dürfte allerdings schwieriger zu führen sein. Insbesondere ist die Überführung der Säure(II) in die 4-Hydroxy-

cyclohexancarbonsäure(1) problematisch, nicht zuletzt deswegen, weil dabei ein Konfigurationswechsel nicht ausgeschlossen ist. Aus diesem Grunde kann man auch der Annahme von OWEN u. ROBINS (20) mißtrauen, daß bei der Verseifung des überwiegend trans-4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure(1)äthylesters die Konfiguration erhalten geblieben ist.

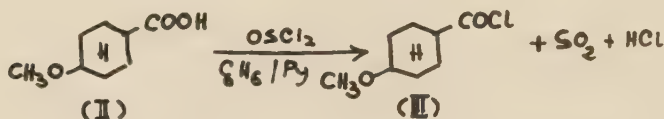
Eine eindeutige sterische Zuordnung des Esters(I) und der Säure(II) kann deshalb hier nicht erfolgen.

Von PARKHI (9) wird für die Säure(II) ein Siedebereich von 150 - 165° bei 25 torr angegeben und dadurch gedeutet, daß die Säure(II) aus Stereoisomeren besteht. Eine Angabe über die Ausbeute fehlt. Wegen der geringen Menge der erhaltenen Säure von PARKHI (9) wurde keine Trennung der Isomeren durchgeführt. Im folgenden sei der von PARKHI eingeschlagene Weg zur Darstellung der 4-Methoxycyclohexancarbonsäure(1) im Formelbild wiedergegeben:



Darstellung des 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-chlorids (III).

Die Darstellung des Säurechlorids(III) aus der Säure(II) erfolgte mit Thionylchlorid in absolutem Benzol, dem 2-3 Tropfen abs. Pyridins zugegeben wurden:



Arbeitet man ohne Pyridin, so ist die Chlorierungsgeschwindigkeit nicht allzu groß und die Temperatur des Heizbades muß unnötig hoch gehalten werden. Das bedingt Ausbeuteverluste durch Zersetzungsvorgänge. Hingegen erzielt man Ausbeuten von 80 - 90 % d.Th. und darüber (Maximalausbeute 91 % d.Th.), wenn man dem Ansatz 2 - 3 Tropfen trockenen Pyridins zufügt. Die HCl-Entwicklung beginnt dann bereits bei 60 - 70° Heizbadtemperatur mit großer Heftigkeit und ist nach 30 - 60 min. beendet. Eine gewisse Schwierigkeit bei dieser Arbeitsweise besteht in der Entfernung des Pyridin-hydrochlorids. Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit des Säurechlorids(III) läßt es sich nicht aus dem Reaktionsprodukt auswaschen. Wir haben es infolgedessen im Vakuum bei 100° heraussublimiert. Bei dieser Temperatur beginnt allerdings das Säurechlorid(III) bereits zu siedern, so daß ein gewisser Verlust an (III) unvermeidlich ist. Dieser Ausbeuteverlust läßt sich in erträglichen Grenzen halten, wenn man den Ansatz möglichst groß wählt.

Das Säurechlorid(III) ist eine farblose Flüssigkeit von dumpfem Geruch. Siedepunkt: 96 - 97°/10 torr;

Ausbeute: 80 - 90 % d.Th.

Die von PARKHI (9) angegebenen Daten lauten:

Kp₂₀ : 120 - 140°;

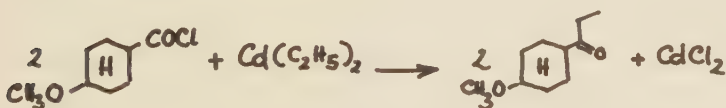
Ausbeute ; 71 % d.Th.

Analysenwerte sind nicht angegeben.

Umsetzung des 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-chlorids mit Diäthylcadmium in abs. Äther, bzw. Benzol unter verschiedenen Bedingungen.

Der Umsatz des Säurechlorids(III) mit Cd(C₂H₅)₂ in abs. Äther bzw. Benzol gelang nur unvollständig.

Die Reaktion:



verläuft zwar unter Bildung des gewünschten 4-Methoxy-cyclohexyl-äthylketons(IV). Dieses Keton läßt sich aber von entstandenen Nebenprodukten, über deren Natur z.Z. noch keine Klarheit herrscht, nicht auf einfachem Wege abtrennen.

Zur Darstellung des Diäthylcadmiums.

Das Diäthylcadmium wurde von KRAUSE (23) durch Umsetzung von Äthylmagnesiumbromid mit wasserfreiem CdBr₂ mit 90 % Ausbeute als farblose, äußerst licht- und luftempfindliche Flüssigkeit erhalten:

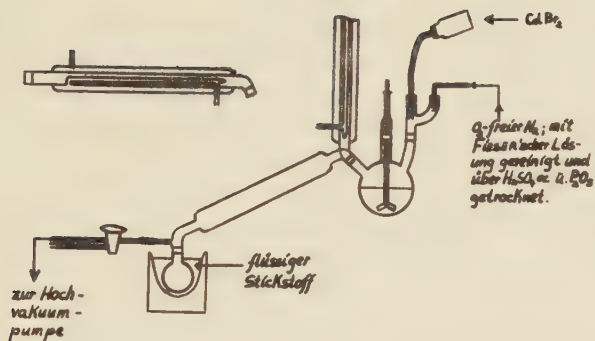


Die experimentell nicht ganz einfache Isolierung dieser Substanz ist für ihre Anwendung zu Ketonsynthesen nicht erforderlich. Vielmehr arbeitet man so, daß man zu einer Grignard-Lsg. im N_2 -Strom wasserfreies $CdCl_2$ oder $CdBr_2$ zugibt. Nach eventuellem Wechsel des Lösungsmittels wird dann das Säurechlorid eingetragen.

Wir haben eine geraume Zeit den unbefriedigenden Verlauf der Ketonsynthese einem Fehler bei der Darstellung des Diäthylcadmiums zugeschrieben. Deshalb haben wir mehrere orientierende Versuche zur Reindarstellung dieser Substanz unternommen. Sie sollten insbesondere darüber entscheiden, ob $CdCl_2$ oder $CdBr_2$ bessere Ergebnisse erzielen läßt. Die wasserfreien Cd-Halogenide sind im Handel nicht erhältlich. Sie wurden durch Entwässern der Hydrate hergestellt. Dabei umgeht man das umständliche Schmelzen im trockenen Halogenwasserstoffstrom dadurch, dass man die Entwässerung durch genügend langes Erhitzen im Trockenschrank auf 110° durchführt. Diese Angabe macht für das $CdCl_2$ bereits REMY (24), ferner COATES (25). Die gleiche Methode führt nach unserer Erfahrung beim $CdBr_2$ zum Ziele. Man hat hier lediglich - ausgehend vom handelsüblichen Tetrahydrat $CdBr_2 \cdot 4 H_2O$ - zunächst die drei locker gebundenen Moleküle Kristallwasser durch längeres Erhitzen auf 36° zu entfernen.

Wasserbestimmungen in den so entwässerten Cd-Halogeniden mit dem Fischer-Reagenz ergaben in allen Fällen Wassergehalte $< 0,02\%$.

Die zur Darstellung und Isolierung des $Cd(C_2H_5)_2$ verwendete Apparatur zeigt folgende Skizze:



Der mit KPG-Rührer und Anschützaufsatz versehene Rundkolben trägt auf seinem dritten Stutzen einen Spezialkühler, der sowohl als Rückfluß- als auch absteigender Kühler verwendet werden kann. Damit erübrigt sich ein Kühlerwechsel, der immer die Gefahr des Luftzutrittes mit sich bringt. Die Grignard-Lösung soll nach Möglichkeit kein nicht umgesetztes Mg mehr enthalten. Gegebenenfalls muß sie mit N_2 unter Feuchtigkeitsausschluß abgepresst und durch Quarz- oder Glaswolle filtriert werden.

Das Eintragen des wasserfreien $CdCl_2$ bzw. $CdBr_2$ erfolgt aus einer Flasche, die eine einfache Schüttvorrichtung trägt. Während und vor dem Eintragen der Cd-Halogenide wird ein trockener, O_2 -freier N_2 -Strom durch die Apparatur geleitet. Arbeitet man mit $CdBr_2$, so kühlt man während

des Eintragens zweckmäßig mit Eiswasser, um die in diesem Falle exotherme Reaktion zu mäßigen. Der Umsatz zwischen der Grignard-Verbindung und dem CdX_2 verläuft im Falle des Bromids wesentlich schneller als beim Chlorid. Der Grund hierfür liegt in der Ätherunlöslichkeit des CdCl_2 (26). Dagegen ist das CdBr_2 in abs. Äther wenigstens etwas löslich (27). Dieser Umstand ist für die Ausbeute sehr wesentlich und stimmt mit den Angaben von KRAUSE (23) überein. Der langsamere Umsatz des CdCl_2 mit der Grignard-Verbindung bedingt längere Reaktionsdauer u. damit wegen der Temperatur- und Lichtempfindlichkeit des $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ beachtliche Ausbeuteverluste.

Im folgenden arbeiteten wir deshalb ausschließlich mit CdBr_2 . Die Isolierung des reinen $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ vollzieht sich wie folgt: Nach beendetem Eintragen des CdBr_2 rührt man noch $1/4^h$ bei Raumtemperatur, dreht dann den Kühler ab u. destilliert den Äther unter Normaldruck in die Vorlage. Die Temperatur des Heizbades darf hierbei 80° nicht übersteigen. Der abgezogene Äther enthält bereits etwas $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, wie man sich durch Zugabe von H_2O zu einer kleinen Probe und üblichen Nachweis des Cd überzeugen kann. Diese Ätherflüchtigkeit führt zu gewissen Verlusten an $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, worauf besonders zu achten ist, wenn man die Substanz für org. präp. Zwecke nicht isoliert, aber den Äther durch ein anderes Lösungsmittel ersetzt. Auch andere metallorganische Verbindungen sind mit Äther flüchtig. Ein Extremfall liegt beim $\text{Be}(\text{CH}_3)_2$ vor, das man sogar durch "Ätherdampfdestillation" isoliert (28).

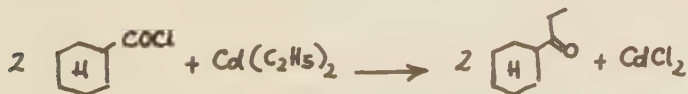
Nach dem Abziehen des Äthers (alle Operationen unter trockenem und reinem Stickstoff ausführen) wechselt man die Vorlage und schließt an die Hochvakuumpumpe an. Die Vorlage wird mit flüssigem N_2 gekühlt. Die Temperatur des Heizbades wird nicht über 120° gesteigert. Nach beendeter

Destillation schließt man den Hahn zwischen Hochvakuum-
pumpe und Apparatur und "belüftet" die Pumpe mit N_2 u.
nicht mit Luft, weil sonst wegen etwas vorhandenem
 $Cd(C_2H_5)_2$ - Äthergemisches heftige Explosionen erfolgen.
Anschließend nimmt man das Vakuum in der Apparatur mit
 N_2 weg, läßt das $Cd(C_2H_5)_2$ unter N_2 auftauen ($F_p - 21^\circ$)
und rektifiziert es anschließend sofort über eine Kolon-
ne. Zunächst wird unter N_2 noch anhaftender Äther bei
Normaldruck abgezogen. Der Rückstand wird im Wasserstrahl-
vakuum destilliert. Siedepunkt: $64 - 65^\circ$ bei 20 torr. Das
erhaltene Destillat ist manchmal schwach gelb gefärbt. An
der Luft zersetzt es sich lebhaft unter Ausstoßen brauner
Dämpfe. In abgeschmolzenen, braunen, mit N_2 gefüllten Am-
pullen hält es sich jedoch unzersetzt. Die erzielten Aus-
beuten lagen zwischen 85 und 90 % d.Th.

Die im folgenden verwendeten $Cd(C_2H_5)_2$ -Lösungen wurden
nach dieser Methode hergestellt, die Substanz aber nicht
mehr isoliert. Das eingesetzte $CdBr_2$ wurde mit 20 % Über-
schuß, bez. auf die berechnete Menge, zugegeben. Eine so
erhaltene $Cd(C_2H_5)_2$ -Lösung wurde zunächst anhand der Dar-
stellung des Cyclohexyläthylketons getestet. Gleichzeitig
wurde dieses Keton dadurch auf einem neuen Wege zugänglich
gemacht.

Darstellung des Cyclohexyläthylketons.

Die Umsetzung des Cyclohexancarbonsäurechlorids mit
 $Cd(C_2H_5)_2$ in Äther gelingt glatt und mit guter Ausbeute.
Sie verläuft nach folgender Gleichung:



Das Säurechlorid wurde nach DARZENS (29) aus Cyclohexancarbonsäure und OSCl_2 in abs. Benzol erhalten.

Die Grignard-Lösung wurde vor der Zugabe des CdBr_2 von nicht umgesetztem Mg abgepumpt. Die Bereitung d. $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Lösung erfolgte wie oben beschrieben. Das Säurechlorid wurde in abs. Äther unter Kühlung mit Eiswasser zugegeben; anschließend wurde kurz unter Rückfluß gekocht.

Die nachfolgende Zersetzung des Ansatzes mit Wasser lieferte zwei klare Schichten. Die in der Literatur angegebene Zersetzung mit Säure ist unnötig. Bei normalem Ablauf der Reaktion entsteht ja neben dem Keton nur CdCl_2 . Nicht umgesetzte Grignard-Verbindung bzw. deren Umsetzungsprodukte mit dem Säurechlorid oder gar dem entstandenen Keton dürfen nicht vorhanden sein.

Die wässrige Schicht reagiert schwach sauer. Das rührt von der Hydrolyse einer Spur nicht umgesetzten Säurechlorids her. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Cyclohexyläthylketon als farblose Flüssigkeit von sehr angenehmem Geruch isoliert. Der Siedepunkt beträgt $75 - 76,5^\circ$ bei 11 torr. Ausbeute: 76,5 % d.Th.

Das Keton wurde als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert. Schmelzpunkt: $148,5^\circ$.

Nach Literatur: Kp_{12} : $76 - 78^\circ$;

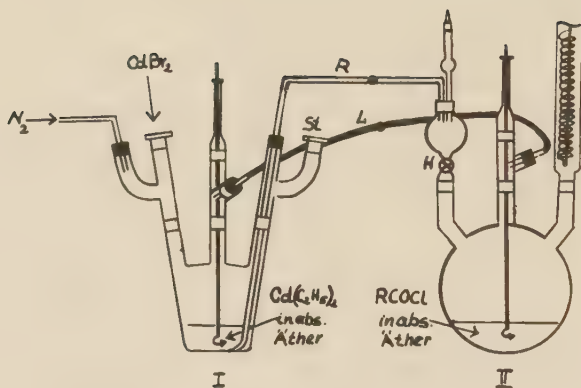
2,4-DNPH: Fp $148 - 149^\circ$.

Umsetzung des 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-
chlorids mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Der glatte und eindeutige Verlauf der Ketonsynthese mit dem Cyclohexancarbonsäurechlorid ließ auch beim Säurechlorid(III) auf einen normalen Ablauf der Reaktion hoffen. Dem widerspricht bereits das äußere Bild bei der Zersetzung. Behandelt man einen solchen Ansatz mit Wasser, so erhält man nicht die beiden erwarteten klaren Schichten, sondern voluminöse Fällungen, die erst auf Zugabe von Säure in Lösung zu bringen sind. Offenbar handelt es sich dabei um $\text{Cd}(\text{OH})_2$. Isoliert man die Reaktionsprodukte, so erhält man neben einem esterartig riechenden Vorlauf mit einem Siedebereich von $50 - 70^\circ$ bei 11 torr eine Hauptfraktion, die zwischen $90 - 120^\circ$ bei 11 torr übergeht. Diese Hauptfraktion enthält neben dem gewünschten Keton(IV) noch eine Halogenverbindung. Eine Trennung dieser beiden Substanzen durch Destillation gelingt nicht. Dieses unerfreuliche Ergebnis bleibt im wesentlichen das gleiche, wenn man die Arbeitsweise wie folgt variiert:

- 1) Umsatz von Säurechlorid(III) mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ in Äther;
bei 0° , bez. Raumtemperatur.
- 2) Umsatz in Benzol;
- 3) Umsatz in Äther bei -60° ;
- 4) Inverser Umsatz durch Zugabe des $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ zum
Säurechlorid in Äther bei Raumtemperatur.

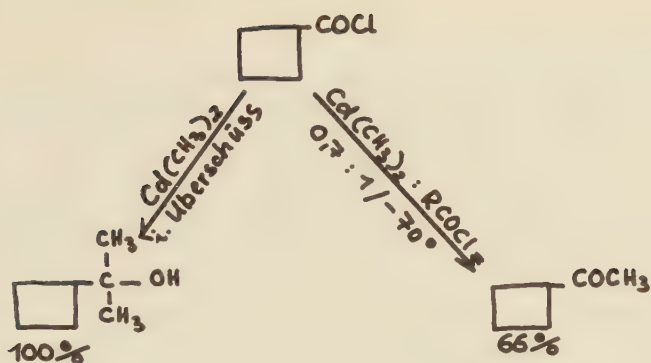
Die unter 4) angegebene Arbeitsweise bereitet einige Schwierigkeiten. Sie lassen sich mit folgender Apparatur meistern:



Im Kolben I wird die $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Lösung in Äther bereit. Dabei trägt der Anschützaußsatz A anstelle des Stopfens St zunächst einen Rückflußkühler. Das Glasrohr R ist hochgezogen, um den Rührer nicht zu hindern. Kurz vor dem Abpressen der $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Lösung wird der Kolben II, der das Säurechlorid in Äther enthält, nebst dem Tropftrichter bei geöffnetem Hahn H mit N_2 - gespült. Alsdann wird H geschlossen, R bis zum Boden des Kolbens I geführt und die $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ - Lösung in den Tropftrichter gedrückt, aus dem man sie dann, nach Maßgabe der Reaktionsbedingungen, zum Säurechlorid tropfen läßt.

Um über die Natur der Nebenprodukte Aufschluß zu erhalten, muß man sich zunächst vergegenwärtigen, welche Nebenreaktionen am Umsatz von CdR_2 -Verbindungen mit Säurechloriden beteiligt sein können.

A) Es besteht die Möglichkeit, daß - genügende Reaktionsfähigkeit vorausgesetzt - das gebildete Keton mit CdR_2 zum tertiären Alkohol weiterreagiert. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion zwischen $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$ und Cyclobutan-carbonsäurechlorid (30):



- B) Das gebildete Keton kann mit der Organocadmiumverbindung ein Metall-enolat bilden: (25)



CASON (31/32) empfiehlt deshalb einen Wechsel des Lösungsmittels. Es ersetzt den Äther vor der Zugabe des Säurechlorids durch Benzol, weil die Enolat-Bildung in Benzol nicht so schnell wie in Äther verläuft. Das Metall-enolat liefert bei der Hydrolyse das Keton zurück:



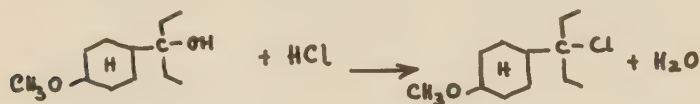
Seine Bildung bedingt deshalb lediglich einen Ausbeuteverlust, weil ein Teil der Organocadmiumverbindung dem Umsatz mit dem Säurechlorid entzogen ist.

- C) Häufig wird beim Umsatz von Säurechloriden mit CdR_2 die Bildung von Estern beobachtet. Man deutet ihre Entstehung durch eine Spaltung des Äthers durch das Säurechlorid (33),



weil man gefunden hat, daß die Ester in geringerem Maße gebildet werden, wenn der Äther vor Zugabe des Säurechlorids durch Benzol ersetzt wird.

Zu A). Die Bildung eines tertiären Alkohols haben wir zunächst für möglich gehalten. Da sich solche Verbindungen sehr leicht verestern, so konnte daraus durch Einwirkung der zur Zersetzung verwendeten Salzsäure eine Halogenverbindung von der Konfiguration eines 3-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-chlor-n-pentans entstanden sein:



Diese Vermutung schien zunächst durch indirekte Analysen bestätigt zu werden. Bestimmte man nämlich in einer keton- und halogenhaltigen Fraktion sowohl den Keton- als auch den Halogenanteil quantitativ, so ergab sich - nach Abzug des Ketons - ein Chlorwert, der mit dem für das 3-(4-Methoxy-cyclohexyl)-3-Chlor-n-pentan berechneten übereinstimmte. Die Abweichung vom theoretischen Wert betrug 0,2 bzw. 0,1 %. Die Fehlergrenze bei der Ketonbestimmung wurde allerdings nicht mit einkalkuliert.

Gegen die Annahme einer Halogenverbindung von der oben diskutierten Struktur spricht:

- a) Das Halogen läßt sich nur schwer abspalten.
- b) Bei der Behandlung mit wässriger NaOH in der Hitze entsteht kein Alkohol, sondern eine Karbonsäure. Deren Struktur ist noch nicht aufgeklärt. Sie enthält kein Halogen mehr. Die papierchromatographische Untersuchung zeigt, daß sie weder mit Cyclohexancarbonsäure noch mit 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure identisch ist.

- c) Die Halogenverbindung liegt auch vor, wenn man zum Zersetzen H_2SO_4 verwendet.
- d) In den Fällen, in denen das zur Ketonsynthese verwendete $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ aus BrMgC_2H_5 und CdBr_2 hergestellt wurde, enthält die Halogenverbindung nicht Chlor, sondern Brom.

Zu B). Die Umsetzung von gebildetem Keton mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ unter Bildung eines Metallenolats erklärt die entstandene Halogenverbindung nicht. Sie scheidet in diesem Zusammenhang aus.

Zu C). Die Bildung von Estern beim Umsatz des Säurechlorids(III) mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ haben wir beobachtet. Man erklärt diese Esterbildung mit einer Spaltung des als Lösungsmittel verwendeten Diäthyläthers durch das Säurechlorid:



In der Tat haben CASON (34), sowie WHITMORE (35) gefunden, daß Säurechloride mit Diäthyläther in Gegenwart von wasserfreiem MgX_2 reagieren. Beim Umsatz von Säurechloriden mit CdR_2 ist das molare Verhältnis von Säurechlorid: MgX_2 wie 1 : 1. Das ergibt sich aus folgenden Gleichungen:



Da man die Organo-cadmiumverbindung im allgemeinen vorgibt und das Säurechlorid zutropfen läßt, wird das Verhältnis Säurechlorid : MgX_2 weiter zugunsten des Mg-halogenids

verschoben. Dadurch werden für die oben formulierte Ätherspaltung günstige Bedingungen geschaffen. GILMAN u. NELSON (36), denen übrigens die Einführung der Organo-cadmiumverbindungen in die organische Chemie zu verdanken ist, zeigten zwar, daß die Ätherspaltung - und damit die Esterbildung - nur in geringem Ausmaße eintritt, aber spätere Autoren kamen zu einem anderen Ergebnis. So erhielten CASON (37), sowie RIEGEL u. KAYE (38) merkliche Estermengen, wenn sie den Umsatz von Säurechloriden mit CdR_2 in Äther durchführten.

Ersetzt man den Äther vor der Zugabe des Säurechlorids durch Benzol, so isoliert man aus dem Reaktionsprodukt ebenfalls Ester, wenn auch in geringerer Menge. Dadurch erscheint die oben gegebene Erklärung zweifelhaft. Daß sie sich auch hier bewährt, geht aus unseren Beobachtungen bei der Reindarstellung des $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ hervor. Es ist unmöglich, das $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ durch einfache Destillation vollständig ätherfrei zu bekommen. Selbst das durch Hochvakuumdestillation isolierte $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ enthält noch beachtliche Äthermengen, die erst bei weiterer vorsichtiger Destillation unter Normaldruck über eine gute Kolonne entfernt werden können. Es ist also selbst beim Arbeiten in Benzol noch eine beachtliche Menge an Äther vorhanden. Damit erklärt sich auch in diesem Falle die Esterbildung, die wir selbst beim Umsatz des Säurechlorids(III) mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ in Benzol beobachten konnten.

Dagegen gelang es uns nicht, bei der Umsetzung des Cyclohexancarbonsäurechlorids mit $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ einen Ester zu isolieren. Das besagt freilich nicht, daß bei dieser Reaktion, die in Äther durchgeführt wurde, kein Ester entstanden ist. Bei dem gewählten Ansatz (22g Cyclohexancarbonsäurechlorid) liegt aber seine Menge offenbar unter der Erfassungsgrenze. Aufgrund dieser Beobachtung ist die Vermutung, daß die Ätherspaltung durch Säurechloride von der Konfiguration des Säurechlorids abhängt, nicht von der Hand zu weisen.

Die größte Schwierigkeit bereitet bislang noch die Erklärung für die Entstehung des halogenhaltigen Nebenproduktes. Diese Verbindung ist durch Destillation vom Keton(IV) nicht zu trennen. Verseift man das Gemisch von Keton(IV) und Halogenverbindung mit wässrigem NaOH in der Hitze, so wird das Halogen ionogen entbunden. Kalte wässrige Natronlauge entbindet das Halogen nicht. Es kann sich also bei der Halogenverbindung um kein nicht umgesetztes Säurechlorid(III) handeln, zumal diese Verbindung bereits mit Wasser in der Kälte nach einigen Minuten quantitativ hydrolysiert. Außerdem läßt sich nachweisen, daß das Halogen in den Fällen, wo zur Darstellung des $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CdBr_2 verwendet wurde, Brom ist. Aus dem Verseifungsprodukt erhält man, nachdem das Keton durch Ausschütteln mit Äther entfernt ist, beim Ansäuern eine halogenfreie Karbonsäure. Danach scheint es, als bestünde das halogenhaltige Nebenprodukt aus einem halogenhaltigen Karbonsäureester. Die Karbonsäure konnte noch nicht identifiziert werden, da sie bei unseren Ansätzen (15 g Säurechlorid(III) pro Ansatz) nur in geringer Menge anfällt. Sie wird bei 0° fest. Ihr ungefähre Siedepunkt liegt bei 120° bei 10 torr. Die papierchromatographische Untersuchung zeigt, daß sie weder mit Cyclohexancarbonsäure noch mit der Säure(II) identisch ist.

Man kann mit Recht fragen, ob denn die Halogenverbindung nur Brom und nicht auch Chlor enthält. Diese Frage können wir noch nicht eindeutig entscheiden. Fest steht, daß die Hauptmenge des Halogens Brom ist. Der eindeutige Nachweis von wenig Chlor neben viel Brom ist bei geringen Substanzmengen ja etwas problematisch.

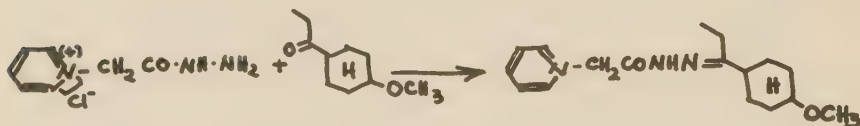
Trennung des Ketons(IV) von dem Nebenprodukt.

Nachdem es nicht gelang, das Keton(IV) durch Destillation rein zu isolieren, mußte ein anderer Weg ausfindig gemacht werden, zumal keine Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten, welche die Bildung des Nebenproduktes ausschließen.

Wir erreichten die Trennung des Ketons(IV) von den Nebenprodukten auf folgenden Wegen:

1) Mit Girard P.

Mit Girardreagens P (39) bildet das Keton(IV) eine wasserlösliche Verbindung, die sich vom halogenhaltigen Nebenprodukt abtrennen läßt und nach ihrer Zerlegung mit Säure das Keton(IV) analysenrein zu isolieren gestattet.



Dabei ist es wichtig, das Girardreagens P in großem Überschuß anzuwenden sowie hinreichend lange reagieren zu lassen, weil die Carbonylgruppe des Ketons(IV) - wie ihr Verhalten gegen NaHSO_3 vermuten läßt - sterisch behindert ist. Die Halogenverbindung wird durch Extraktion mit Äther im Apparat von Kutscher-Steudel abgetrennt, die Girard P - Verbindung des Ketons(IV) nachfolgend mit Säure zersetzt und das Keton(IV) mit Äther extrahiert. Dann wird wie üblich aufgearbeitet.

Siedepunkt: $109^\circ / 9$ torr.

Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Säurechlorid(III): 31,8 % d.Th.

2) Verseifen mit 2 n NaOH.

Die Hauptfraktion vom Siedebereich $108 - 113^{\circ}/11$ torr, die bei der Ketonsynthese anfällt, wird einige Stunden mit 2 n NaOH unter Rückfluß gekocht. Aus dem alkalischen Verseifungsansatz extrahiert man (IV) mit Äther. Man erhält das Keton nach üblicher Aufarbeitung als farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt $110 - 111^{\circ}$ bei 10 torr. Die Substanz ist halogenfrei. Ihr 2,4-DNPH schmilzt bei 120° .

Identifizierung der Nebenprodukte.

1) Der Vorlauf.

Aus dem Vorlauf der Ketonsynthese vom Siedebereich $50 - 70^{\circ}/11$ torr konnte eine Fraktion vom Siedepunkt $64 - 66^{\circ}/11$ torr isoliert werden, die vermutlich Cyclohexancarbonsäuremethylester ist. Die Verseifung mit 2 n wässriger NaOH liefert Cyclohexancarbonsäure vom Schmelzpunkt 28° . Ihr Rf-Wert von 0,63 im System

Äthanol (96-%ig) : NH_3 Konz. = 90 : 10

entspricht dem einer authentischen Cyclohexancarbonsäure.

2) Das halogenhaltige Nebenprodukt.

Nach dem Abtrennen des Ketons mit Girardreagens P isoliert man es als farblose Flüssigkeit mit einem Siedebereich von $108 - 112^{\circ}/10$ torr. Die Substanz enthält noch etwas Keton IV. Der Halogenwert beträgt, auf Brom berechnet, 30,3 %. Die C,H-Bestimmung liefert für C = 48,87 %, für H = 7,07 %. Stellt man diesen Werten diejenigen des 4-Brom-cyclohexancarbonsäure(1)-äthylesters gegenüber, die grob ausgerechnet für Br ~ 34 %, für C ~ 46 % und für H $\sim 6,4$ % betragen, so ist die Abweichung nicht allzu groß, wenn man bedenkt, daß die Substanz noch verunreinigt ist. Eine weitere Reinigung mit Girardreagens P war bei der geringen Substanzmenge nicht mehr durchführbar. Verseift man den Halogenkörper, so erhält man eine Säure.

Das Helogen wird dabei ionogen entbunden. Die naheliegende Vermutung, daß es sich bei der Säure um die 4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure(1) handelt, konnte noch nicht bestätigt werden, weil die Menge der erhaltenen flüssigen Säure für eine Reinigung zur Analyse zu gering war.

In der folgenden Tabelle sind die Analysenwerte und die physikalischen Daten des Ketons(IV) und seiner Derivate, wie sie FIESSLMANN u. WOLFRAM (6), PARKHI (9) und wir finden, zusammengefaßt.

	FIESSLMANN u. WOLFRAM	PARKHI	DIESE ARBEIT
Siedepunkt des Ketons IV	112-114°/11 torr	220-240° /15 torr	109°/9 torr
C _{ber.}	70,54	70,54	70,54
C _{gef.}	-	70,5	70,24
H _{ber.}	10,66	10,66	10,66
H _{gef.}	-	10,8	10,60
Fp des 2,4 DNPH	118 - 119°	-	120°
N _{ber.}	15,99	15,99	15,99
N _{gef.}	16,03	-	15,74
Fp des Semicarbazons	158 - 159°	174-175°	-
N _{ber.}	18,49	18,49	18,49
N _{gef.}	18,50	17,9	-

PARKHI (9) gibt in ihrer Veröffentlichung den theoretischen N-Wert des Semicarbazons mit 17,7 % an, obwohl die Summenformel mit $C_{11}H_{21}O_2N_3$ richtig vermerkt ist. Aus der Summenformel errechnet sich ein Molekulargewicht von 227,3. Daraus ergibt sich der theoretische N-Wert zu 18,49 %. Die Nachprüfung ergibt, daß der von PARKHI (9) mit 17,7 % angegebene theoretische N-Wert unter Zugrundelegung eines um 10 höheren Molekulargewichtes zustande kommt.

Der unmögliche Siedepunkt, den PARKHI (9) für das Keton(IV) angibt, ist vielleicht auf einen Druckfehler zurückzuführen. Die Ketonausbeute wird von PARKHI (9) mit 45 % d.Th. angegeben.

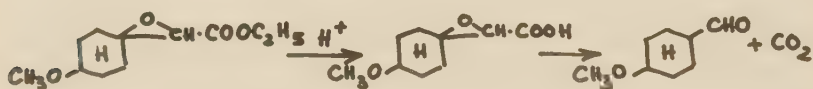
Die von uns erzielte Ketonausbeute läßt sich vermutlich verbessern, wenn man das Keton nach Zersetzung des Reaktionsprodukts mit Wasser durch Wasserdampfdestillation zu isolieren versucht. PINSON u. FRIESS (30) haben so das Cyclobutyl-methylketon immerhin in einer Ausbeute von 66 % erhalten. Die unvermeidlichen Verluste an Keton, die man bei der Destillation des Keton-Halogenkörper-Gemisches in Kauf nehmen muß, lassen sich dadurch wahrscheinlich merklich verringern.

Immerhin zeigen unsere Versuche, daß der Umsatz des Säurechlorids(III) mit $Cd(C_2H_5)_2$ selbst bei weitestgehender Variation der Versuchsbedingungen nicht den gewünschten einheitlichen Verlauf nimmt. Um den ungünstigen und schwer kontrollierbaren Einfluß der Magnesium-(u. vielleicht auch Cadmium-)halogenide auszuschließen, wäre es am besten, das $Cd(C_2H_5)_2$ erst zu isolieren und dann erst mit dem Säurechlorid zur Reaktion zu bringen. Die Isolierung des reinen $Cd(C_2H_5)_2$ läßt sich bei einiger Vorsicht ohne weiteres mit guter Ausbeute durchführen. Sein Umsatz mit dem Säurechlorid (III) erfordert zwar einen gewissen apparativen Aufwand und nicht unerhebliche Vorsichtsmaßnahmen (bedingt durch die

Sauerstoff-, Licht- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit des $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ und nicht zuletzt auch wegen seiner enormen Giftigkeit). Da das Keton(IV) als Schlüsselsubstanz für weitere Reaktionen benötigt wird, sollte sich der Versuch zur Durchführung dieses Vorschlages lohnen.

Darstellung des 4-Methoxy-hexahydro-
benzaldehyds.

Der 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd wurde von FIESSELMANN u. WOLFRAM (6) durch Verseifen und Dekarboxylieren des α,β -Epoxy-4-methoxy-cyclohexylidenessigsäureäthylesters erhalten:

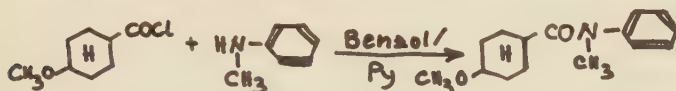


Dabei konnten sie den Aldehyd in einer Ausbeute von 20 %, bezogen auf das zur Glycidestersynthese verwendete 4-Methoxy-cyclohexanon(1), isolieren. Da wir das 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-chlorid auf einem - abgesehen von der Druckhydrierung - relativ einfachen Wege zugänglich gemacht hatten, lag es nahe, die Synthese des Aldehyds, vom Säurechlorid ausgehend, auf einem der bekannten Wege zu versuchen. Dazu standen zwei Methoden zur Verfügung:

- 1) Die Reduktion des Säurechlorids mit Wasserstoff nach ROSENMUND (40);
- 2) Die Reduktion des N-Methylanilids mit LiAlH_4 nach WEYGAND (41).

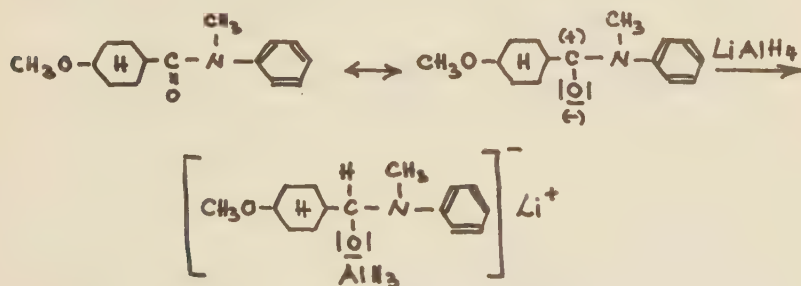
Wir entschieden uns für die zweite Möglichkeit. Die Reduktion nach ROSENMUND schließt nämlich - abgesehen davon, daß sie präparativ nicht ganz einfach zu handhaben ist -

bei den scharfen Reaktionsbedingungen die Möglichkeit eines Angriffes auf die Methoxyl-Gruppe nicht aus. Das bisher nicht beschriebene N-Methylanilid des 4-Methoxy-cyclohexanocarbonsäure(1)-chlorids erhielten wir nach der Methode von SCHOTTEN u. BAUMANN:



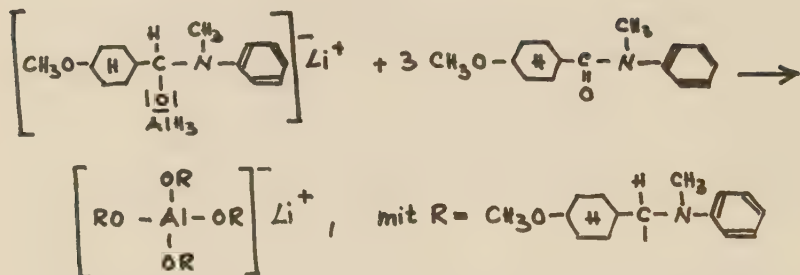
Die Substanz wurde nach üblicher Aufarbeitung durch zweimalige Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt. Das Destillat ist farblos, hochviskos und siedet bei $160^\circ/0,8$ torr. Nur bei großer Reinheit erstarrt es nach kurzer Zeit zu rautenähnlichen Kristallen vom Fp 41° . Die Ausbeute beträgt 70,5 % d.Th..

Die Reduktion des N-Methylanilids mit LiAlH_4 verläuft nach WEYGAND (41) so, daß das komplexe Hydridanion an die aufgerichtete Form der Carbonylgruppe ein Wasserstoffanion abgibt, das sich an das positivierte C-Atom anlagert:

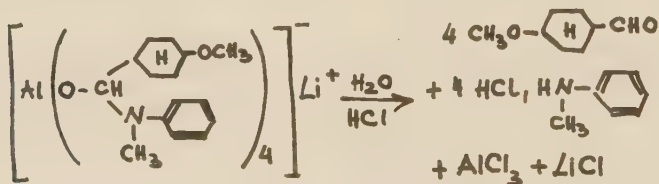


Das AlH_3 geht mit seiner Oktettlücke an das Sauerstoffatom. Von diesem Komplex können drei weitere Säureamidgruppen mit Hydridionen versorgt werden, so daß zuletzt ein Komplex entsteht, der aus vier Säureamidgruppen und

einem LiAlH_4 gebildet wurde:



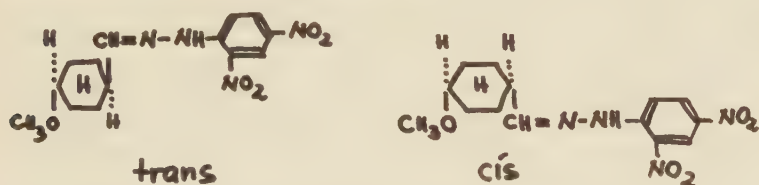
Dieser Komplex liefert bei der nachfolgenden Hydrolyse mit H_2O und HCl den 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd, N-Methylanilinhydrochlorid, AlCl_3 und LiCl :



Die Reduktion wurde in Äther bei $+5^\circ$ durchgeführt. Die Isolierung des Aldehyds nach der Zersetzung erfolgte durch Extraktion mit Äther, seine Reinigung durch wiederholte Destillation im Wasserstrahlvakuum. Der Aldehyd wurde so als farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch erhalten. Er siedet zwischen $92 - 93^\circ$ bei 15 torr. Die Ausbeute beträgt 30 % d.Th.

Aus dem Aldehyd wurde ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon (=DNPH) hergestellt und dessen Schmelzpunkt nach zwei-

maligem Umkristallisieren aus Methanol und mehrstündigem Trocknen im Trockenkreuz zu 128° bestimmt. Dieser Schmelzpunkt unterscheidet sich um $37 - 38^{\circ}$ von demjenigen, den FIESSELMANN u. WOLFRAM (6) für das von ihnen dargestellte 2,4 DNPH des Aldehyds mit $165 - 166^{\circ}$ angeben. Man ist geneigt, für die Schmelzpunktdifferenz der 2,4-Dinitrophenylhydrazone die cis-trans-Isomerie verantwortlich zu machen. Der 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd kann sowohl eine cis-, als auch eine trans-Form bilden. Daraus lassen sich zwei cis-trans-isomere 2,4-Dinitrophenylhydrazone ableiten:



Im allgemeinen ordnet man der höher schmelzenden Form die trans-Konfiguration zu. Im Bereich der 1,4-substituierten Cyclohexanderivate stimmt das in einer Reihe von Fällen:

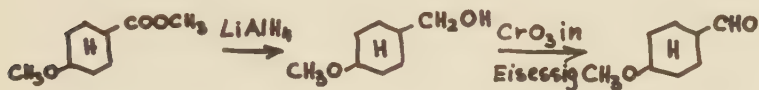
Verbindung	Schmelzpunkt	Differenz
cis-Chinit	$108 - 110^{\circ}$	
trans-Chinit	141°	$31 - 33^{\circ}$
cis-Chinit-diacetat	35°	
trans-Chinit-diacetat	$102 - 103^{\circ}$	$67 - 68^{\circ}$
cis-Chinit-halbacetat	flüssig	
trans-Chinit-halbacetat	75°	-

Daß diese Beispiele aber keinen verallgemeinernden Schluß zulassen, zeigt der Fall der 4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure(1), bei welcher die cis-Form vom Schmelzpunkt 152° um $32,5^{\circ}$ höher schmilzt als die trans-Form vom Schmelzpunkt $119,5^{\circ}$. Der Beweis hierfür wurde von BALAS u. SRÔL(21) erbracht. Aus diesem Grunde können wir für den von FIESSELMANN u. WOLFRAM (6) einerseits und andererseits von uns erhaltenen Aldehyd keine eindeutige sterische Zuordnung treffen. Es ist möglich, daß sich eine endgültige Entscheidung durch Aufnahme von Ultrarotspektren treffen läßt, indem man sich etwa die verschieden starke Absorption cis-trans-isomerer Cyclohexanderivate im Bereich zwischen 10 und 11μ zunutze macht.

Zur besseren Übersicht werden in der folgenden Tabelle die physikalischen Konstanten und Analysenwerte des Aldehyds und seiner Derivate nach den Befunden von FIESSELMANN u. WOLFRAM (6) und unserer Versuche wiedergegeben:

	FIESSELMANN u. WOLFRAM (6)	DIESE ARBEIT
Kp des Aldehyds	$88 - 90^{\circ}/13$ torr	$92 - 93^{\circ}/15$ torr
% C _{ber.}	67,57	67,57
% C _{gef.}	-	67,08
% H _{ber.}	9,93	9,93
% H _{gef.}	-	9,82
Fp des 2,4 DNPH	$165 - 166^{\circ}$	128°
% N _{ber.}	17,38	17,38
% N _{gef.}	17,02; 17,13	17,56
Fp des Semi-carbazons	147°	-
% N _{ber.}	21,09	21,09
% N _{gef.}	20,85	-

Neben der Reduktion des N-Methylanilids mit LiAlH_4 haben wir noch versucht, den 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd auf einem kürzeren Wege zugänglich zu machen. Das gelang, ausgehend vom 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure (1)-methylester, in zwei Stufen:



Der Ester wurde mit LiAlH_4 zum 4-Methoxy-cyclohexylmethanol(1) reduziert und dieser Alkohol in Anlehnung an eine Vorschrift von ZELINSKY u. GUTT (42) mit CrO_3 in Eisessig zum Aldehyd oxydiert.

Das 4-Methoxy-cyclohexylmethanol(1) wurde bereits früher von OWEN u. ROBINS (20) durch Reduktion des 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-äthylesters nach der Methode von BOUVAULT - BLANC erhalten. Die Ausbeute bei diesem Verfahren betrug 59 % d.Th. Nach unserer Arbeitsweise erhöht sich die Ausbeute auf 70 % d.Th., wobei bemerkt sei, daß die Reduktion nur einmal ausgeführt wurde.

Nach beendeter Oxydation des Alkohols wurde der entstandene Aldehyd durch Wasserdampfdestillation isoliert und durch mehrmalige Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt. Der Siedepunkt liegt bei $92 - 93^\circ$ bei 15 torr. Die Ausbeute beträgt 34 % d.Th.

Aus dem Aldehyd wurde ein 2,4-DNPH dargestellt. Es schmilzt nach dem Umkristallisieren und Trocknen bei 128° .

Bei beiden von uns zugänglich gemachten Wegen zur Darstellung des 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyds befriedigen die

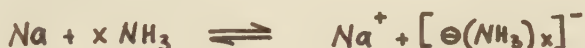
erzielten Ausbeuten vom präparativen Standpunkt aus noch nicht. Die Darstellung des Aldehyds war nicht Hauptziel dieser Arbeit. Deshalb haben wir auch Versuche zur Festlegung der optimalen Reaktionsbedingungen unterlassen. Die Reduktion des N-Methylanilids wurde zweimal, die Oxydation des 4-Methoxy-cyclohexyl-methylols(1) nur einmal durchgeführt. Als Hinweise für eine Erhöhung der Ausbeute seien angeführt:

- 1) Die Isolierung des Aldehyds durch Wasserdampfdestillation bei der Methode nach WEYGAND.
- 2) Verwendung von tert.-Butylchromat an Stelle von CrO_3 bei der Oxydation des 4-Methoxy-cyclohexyl-methylols(1).

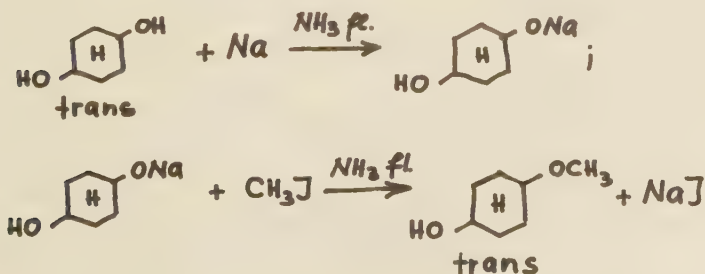
Versuche zur Methylierung des trans-Chinitis
mit Na und CH_3J in flüssigem NH_3 .

Bei niedriger Temperatur werden die Alkali- und einige Erdalkalimetalle von wasserfreiem, verflüssigtem NH_3 aufgelöst und es resultieren - je nach der Konzentration - blaue bis tiefblaue Lösungen, aus welchen sich die Metalle beim Abdunsten des Lösungsmittels unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß unverändert wieder abscheiden. Die Auflösungen von Li und Na sind bei 0° und darunter monatelang haltbar, Lösungen von Rb und besonders solche von Cs sind allerdings unbeständiger. Unter Entfärbung wird nach verhältnismäßig kurzer Zeit CsNH_2 gebildet. RUFF u. GEISEL (43), die u.a. die maximale Löslichkeit von Na in flüssigem NH_3 untersucht haben, fanden, daß sich bei 0° 18,7 Gew.% Na in flüssigem NH_3 lösen. Die Löslichkeit nimmt bei Na mit abnehmender Temperatur zu, und zwar von 18 Gew.% bei $+22^\circ$ bis auf 22,2 Gew.% bei -105° .

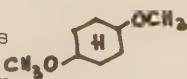
Die blauen Lösungen der Alkali- und Erdalkalimetalle leiten den elektrischen Strom erheblich. Aus Leitfähigkeitsmessungen ergibt sich, daß die verdünnteren Alkalimetalllösungen in wasserfreiem NH_3 sich wie Salzelektrolyte in H_2O verhalten. Die elektrolytische Leitfähigkeit bei niederen Konzentrationen erklärt man durch eine Ionisation des Alkalimetalls. Das Anion besteht aus dem je nach der Konzentration mit mehr oder weniger NH_3 -Molekülen solvatisierten Elektron:



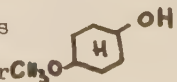
Auf die Struktur und Beschaffenheit des Anions ist die blaue Farbe der Lösungen zurückzuführen. Die Auflösungen der Alkali- und Erdalkalimetalle in wasserfreiem NH_3 haben nämlich alle das gleiche Absorptionsspektrum (44/45). Flüssiges NH_3 eignet sich nach WHITE, MORRISON u. ANDERSON (46) als Lösungsmittel für Alkylierungszwecke. Die Na-Derivate von Alkoholen, Säureamiden, Phenolen u.s.w., die sich aus diesen Verbindungen mit einer Lösung in flüssigem NH_3 bilden, reagieren leicht mit reaktionsfähigen Alkylhalogeniden unter Bildung der alkylierten Produkte. In unserem Falle sollte sich nach folgenden Gleichungen der trans-Chinit-halbbäther bilden:



Nach FRANKLIN (47) sind die meisten aliphatischen und aromatischen Alkohole in fl. NH_3 gut löslich. Teilweise sollen sie sogar in allen Verhältnissen mit fl. NH_3 mischbar sein. Trans- (und auch cis-) Chinit lösen sich nach unseren Versuchen in fl. NH_3 äußerst schwer. 300 ml fl. NH_3 vermögen knapp 2 g trans-Chinit aufzunehmen. Diese geringe Löslichkeit sowie die durch das Experiment bestätigte Vermutung, daß trotz der Verwendung der für die Bildung des mono-Na-Salzes berechneten Menge Na selbst bei ständigem Chinitüberschuß auch das Di-Na-Salz bzw. als dessen Methylierungsprodukt der Chinitdimethyläther entsteht, stellten unsere Versuche auf eine ungünstige Basis. Das NH_3 wurde einer Bombe entnommen, über geschmolzenem KOH und über NaNH_2 getrocknet und in einem auf -70° gehaltenen Kolben kondensiert. Der Chinit wurde vorgegeben. Danach wurde die zur Bildung des Mono-Na-Salzes berechnete Menge Na nach Maßgabe der Reaktionsgeschwindigkeit (erkenntlich an der völligen Entfärbung der tiefblauen Lösung des Na im fl. NH_3) eingetragen. Es war vorher unter Gasolin von Oxydkrusten befreit worden. Nach beendeter Reaktion wurde das NH_3 destilliert und der kristalline Rückstand mehrere Stunden mit einem Überschuß an CH_3J unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das CH_3J abgezogen und der Rückstand intensiv mit abs. Äther extrahiert, um die Reaktionsprodukte von nicht umgesetztem Chinit und von gebildetem NaJ zu trennen. Aus einem Ansatz von 2,32 g trans-Chinit wurden nach dieser Arbeitsweise 0,5 g trans-Chinit-dimethyläther und 0,5 g trans-Chinit-monomethyläther erhalten. Die beiden Substanzen wurden anhand ihrer Siedepunkte identifiziert.

Siedepunkt des  66 - $68^\circ/13$ torr;

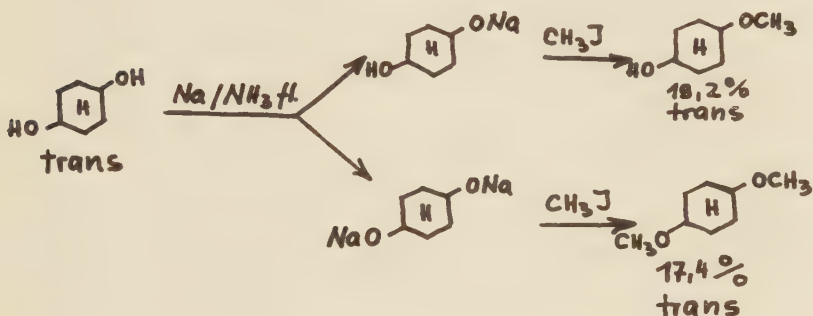
Nach Literatur 68 - $69^\circ/15$ torr;

Siedepunkt des  98 - $99^\circ/13$ torr;

Nach Literatur 102,5 - $103^\circ/15$ torr.

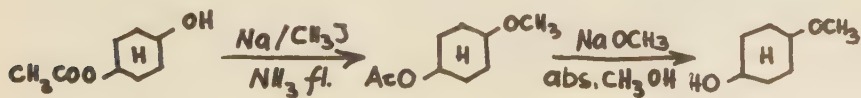
Die Gesamtausbeute beträgt, bezogen auf umgesetzten Chinit 36,6 % d.Th. Sie wäre tragbar, wenn die Schwerlöslichkeit des Chinits im fl. NH_3 größere Ansätze zuließe.

Im Formelbild sieht die Reaktion so aus:



Versuche zur Methylierung des trans-Chinit-halbacetats
mit Na und CH_3J in flüssigem NH_3 .

Um die Löslichkeit des Chinits in fl. NH_3 zu erhöhen und gleichzeitig die Bildung des Dinatriumsalzes und damit des Diäthers zu verhindern, versuchten wir, das trans-Chinit-halbacetat mit Na und CH_3J in fl. NH_3 zu methylieren. Das dabei erwartete 4-Methoxy-cyclohexyl-acetat(1) sollte dann mit NaOCH_3 in abs. CH_3OH zum trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1) verseift werden:



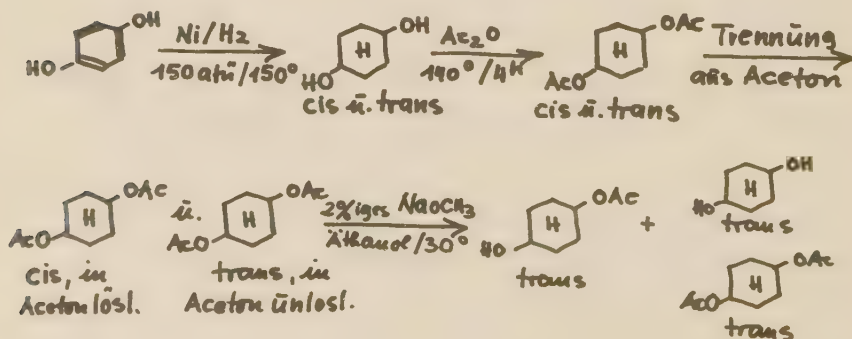
Die Darstellung des trans (und cis-)-Chinit-halbacetats erfolgte nach DIMROTH (48) durch partielle Verseifung der

entsprechenden Diacetate mit NaOCH_3 in abs. Äthanol bei 30° . Je nach Verseifungsdauer erhält man dabei bis zu 25 % trans-Chinit-halbacetat. Als günstigste Verseifungszeit haben sich nach unseren Versuchen bei trans-Chinit-diacetat 20 min. erwiesen. Die cis-Verbindung wird etwas schwerer verseift. Das steht in Einklang mit Ergebnissen, die SCHREIBER u. ESCHENMOSER (49) bei den Acetylestern der 2-Alkyl-cyclohexanole gefunden haben.

Die Trennung der Chinit-halbacetate von Chinit und Chinit-diacetat gelingt auf folgendem Wege: Nach beendeter Verseifung neutralisiert man mit 50%iger H_2SO_4 , nutscht das ausgeschiedene Na_2SO_4 ab und entfernt das Lösungsmittel vollständig im Vakuum. Den hinterbleibenden Rückstand nimmt man in abs. Äther auf, worin sich der Chinit abscheidet. Nach dem Filtrieren wird der Äther abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das in H_2O unlösliche Diacetat mit Äther extrahiert. Nach Abziehen der Lösungsmittel erhält man aus der ätherischen Schicht das nicht umgesetzte Diacetat, aus der wäßrigen das Chinit-halbacetat.

Trans-Chinit-halbacetat ist eine farblose, kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 75° . Die entsprechende cis-Verbindung ist eine farblose, viskose Flüssigkeit vom Siedepunkt 111° bei 1,5 torr.

Formelbild, ausgehend vom Hydrochinon:

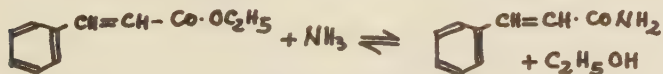


Die Erwartung, daß trans-Chinit-halbacetat in flüssigem NH_3 besser löslich ist, als der entsprechende Chinit, wurde durch das Experiment bestätigt. 4,26 g (3/100 mol) lösten sich glatt in 300 ml flüssigem NH_3 . Dagegen erhält man als Reaktionsprodukt nach erfolgtem Umsatz mit Na und CH_3J nicht das erwartete 4-Methoxy-cyclohexylacetat(1), sondern in der Hauptsache trans-Chinit. An flüssigem Reaktionsprodukt konnten nur wenige Tropfen einer farblosen Flüssigkeit vom ungefähren Siedepunkt 90° bei 18 torr isoliert werden. Ihre eindeutige Identifizierung gelang nicht.

Der als Hauptprodukt der Reaktion isolierte trans-Chinit ist offenbar das Ergebnis der Solvolyse des trans-Chinit-halbacetats durch das fl. NH_3 :

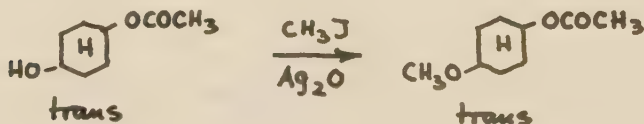


Die Solvolyse von Estern durch fl. NH_3 wurde schon öfter beobachtet. So liefert z. B. Zimtsäureäthylester mit fl. NH_3 nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur im Bombenrohr Zimtsäureamid und Äthylalkohol (50/51):



Methylierung des trans-4-Hydroxy-cyclohexylacetats(1)
mit Ag_2O und CH_3J .

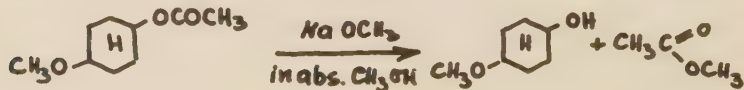
Die Methylierung des trans-4-Hydroxy-cyclohexylacetats(1), die mit Na und CH_3J in flüssigem NH_3 nicht gelang, glückte schließlich nach der bewährten, aber präparativ unrentablen Methode der Anwendung von CH_3J und Ag_2O . Wir verfahren in Anlehnung an eine Vorschrift von OWEN u. ROBINS (20), die nach derselben Methode die Methylierung des cis-trans-4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureesters(1) durchführten. Danach erhielten wir das 4-Methoxy-cyclohexylacetat(1) in einer Ausbeute von 38 % als farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt $93 - 95^\circ$ bei 10 torr.



Dem erhaltenen Äther die trans-Form zuzuordnen, ist eine etwas problematische und nicht ohne weiteres zu beweisende Annahme. Darauf wird unten näher eingegangen.

Verseifung des 4-Methoxy-cyclohexylacetats(1).

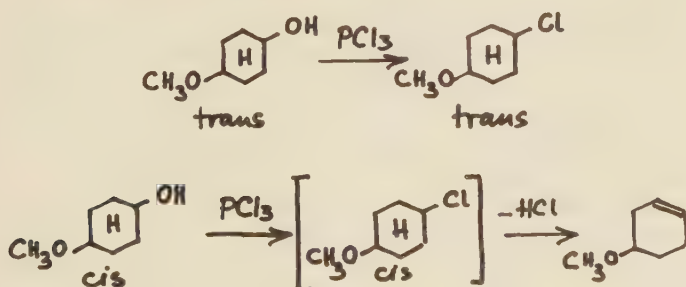
Die Verseifung des Äthers zum 4-Methoxy-cyclohexanol(1) gelingt leicht und unter schonenden Bedingungen mit einer 20%igen methanolischen NaOCH_3 -Lösung bei Raumtemperatur:



Nach üblicher Aufarbeitung wird das 4-Methoxy-cyclohexanol(1) als farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt $96 - 97^{\circ}$ bei 10 torr erhalten. Die Ausbeute beträgt 75 % d. Th.

Chlorierung des 4-Methoxy-cyclohexanols(1)
mit PCl_3 .

Die Chlorierung des 4-Methoxy-cyclohexanols(1) sollte - unter der Voraussetzung, daß dem Alkohol die trans-Form zukommt - zum 4-Methoxy-cyclohexylchlorid(1) führen. Diese Annahme beruht auf der bereits früher von uns geäußerten Vermutung, daß die trans-Form des Alkohols bei der Chlorierung das beständige trans-4-Methoxy-cyclohexylchlorid(1) liefert. Diese Substanz konnten wir erstmals, wenn auch in geringer Menge, fassen. Das als Hauptprodukt der Chlorierung des cis-trans-4-Methoxy-cyclohexanols(1) erhaltene 4-Methoxy-cyclohexen Δ^1 schrieben wir dagegen der cis-Form des Alkohols zu:



Danach sollte die Chlorierung des oben dargestellten trans-4-Methoxy-cyclohexanols(1) ausschließlich zum 4-Methoxy-cyclohexylchlorid(1) führen.

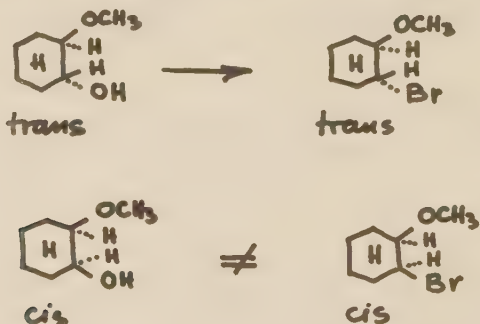
Das Ergebnis der Chlorierung ist nun folgendes: In einer Ausbeute von 25,8 % d.Th. wurde eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 65° bei 10 torr isoliert, deren Siedepunkt und Cl-Wert dem des 4-Methoxy-cyclohexylchlorids entspricht. Die Substanz entfärbt Br_2 in Eisessig nicht. Daneben wurde ein Vorlauf erhalten, der Br_2 in Eisessig addiert. Nach allen früher gemachten Erfahrungen muß es sich dabei um das 4-Methoxy-cyclohexen Δ^1 handeln.

Diskussion des Ergebnisses.

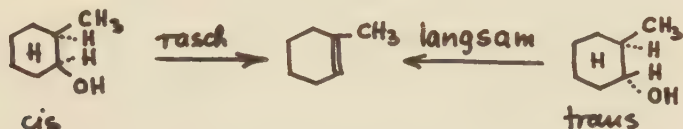
Stimmt die Voraussetzung, daß nur die cis-Form des Alkohols für das entstandene Hexen verantwortlich zu machen ist, dann ist folgender Schluß erlaubt: Entweder bei der Methylierung oder bei der Verseifung oder schließlich bei der Chlorierung ist eine teilweise Isomerisierung der trans- in die cis-Form erfolgt.

Die oben gemachte Voraussetzung läßt sich durch folgende experimentelle Ergebnisse stützen:

1) MOUSSERON u. CANET (52) haben gefunden, daß sich zwar aus dem trans-2-Methoxy-cyclohexanol(1), nicht aber aus der entsprechenden cis-Verbindung ein Bromid erhalten läßt.



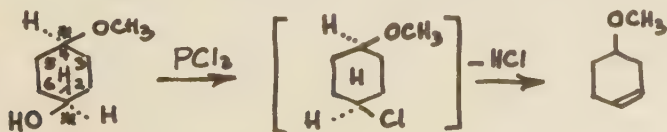
2) VAVON u. BARBIER (53) haben beobachtet, daß die Was-
serabspaltung aus cis-2-Methylcyclohexanol(1) rasch, aus
trans-2-Methylcyclohexanol(1) dagegen langsam verläuft:



Die Entscheidung, ob die Isomerisierung der trans- in die cis-Form bei der Methylierung oder bei der Verseifung oder bei der Chlorierung erfolgt, ist lediglich zwischen der ersten und letzten Möglichkeit zu treffen. OWEN u. ROBINS (20) bewiesen nämlich bei der Verseifung des cis- und trans-Chinit-diacetats zu den entsprechenden Chiniten mit NaOCH_3 , daß dabei die sterische Anordnung erhalten bleibt. DIMROTH (48) kommt bei der Verseifung von cis- und trans-Chinit-diacetat zu den Halbacetaten zu dem gleichen Ergebnis. Deswegen darf angenommen werden, daß bei der Verseifung des 4-Methoxy-cyclohexylacetats(1) zum 4-Methoxy-cyclohexanol die sterische Konfiguration ebenfalls erhalten bleibt.

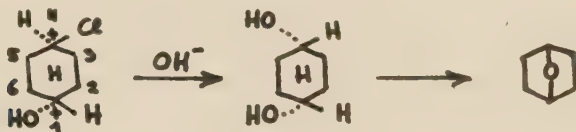
Eine Isomerisierung bei der Methylierung erscheint uns unwahrscheinlich, wenngleich PALFAY u. SABETAY (54) die sterische Einheitlichkeit des trans-4-Methoxy-cyclohexanols(1), das sie in geringer Menge (keine Ausbeute angegeben) bei der Methylierung des trans-Chinitits mit CH_3J und Ag_2O erhielten, in Frage stellen.

Damit verbleibt nur mehr eine Möglichkeit, nämlich die Isomerisierung bei der Einwirkung des PCl_3 . Genau gesagt, entspricht das einer WALDEN'schen Umkehr am asymmetrischen C-Atom 1 des trans-4-Methoxy-cyclohexanols(1) (55):

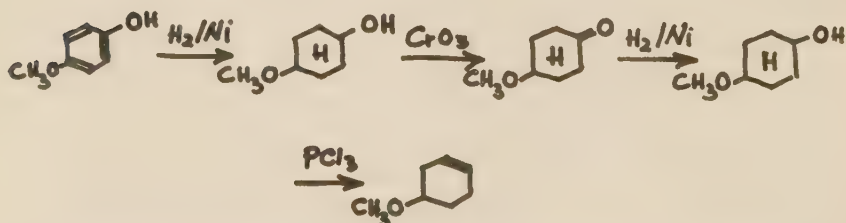


Man hat WALDEN'sche Umkehr bei der Chlorierung von Alkoholen, in denen das Hydroxyl an einem asymmetrischen C-Atom sitzt, in einer Reihe von Fällen beobachtet. Eine zusammenfassende Übersicht hierüber findet man bei COWDREY, HUGHES, INGOLD u. MASTERMANN (56).

In diesem Zusammenhang ist eine neuere Arbeit von HEINE (57) erwähnenswert. Er beobachtet bei der Einwirkung von wässriger NaOH auf trans-4-Chlor-cyclohexanol(1) hauptsächlich die Bildung von 1,4-Epoxy-cyclohexan. Danach ist die Substitution des Chlors durch OH - in Übereinstimmung mit der Regel - unter WALDEN'scher Umkehr am asymmetrischen C-Atom 4 verlaufen, wobei cis-Chinit gebildet wurde.



Bei unseren Bemühungen um die Darstellung des 4-Methoxycyclohexyl-chlorids(1) haben wir noch folgende Reaktionsfolge ausgeführt:



in der Hoffnung, bei der Hydrierung des 4-Methoxy-cyclohexanons(1) mit Raney-Ni unter gelindem Druck die trans-Form des Alkohols festlegen zu können. Nach den Beobachtungen von MUSSEY u. ADKINS (17) bei der Druckhydrierung des

4-Methylcyclohexanons(1) dürfte dabei aber hauptsächlich die cis-Form entstanden sein. Die Chlorierung lieferte jedenfalls 4-Methoxy-cyclohexen. Das 4-Methoxy-cyclohexylchlorid konnte nicht isoliert werden.

Experimenteller Teil.Anissäuremethylester.

Die Darstellung des Anissäuremethylesters erfolgt nach LIFSCHITZ u. GIRBES (7). Ausbeute 90 % d.Th. Schmelzpunkt 49°.

4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-methylester(I).

28 g reiner Anissäuremethylester werden mit 90 ml abs. Methanol und 15 g feucht gewogenem Raney-Ni in einen 500 ml Autoklaven gegeben. Der Katalysator wird vor der Zugabe mehrmals in abs. Methanol aufgeschlämmt. Der Autoklav wird zunächst zur Verdrängung der Luft mit Wasserstoff gespült (3 x 10 atü aufpressen und entspannen), anschließend mit Wasserstoff (130 - 150 atü) gefüllt. Als dann wird er unter Schütteln innerhalb von 2 Stunden auf 160° erhitzt. Die Wasserstoffaufnahme beginnt nach 1½ - 2 Stunden. Nach der Aufnahme der für Kernhydrierung berechneten Wasserstoffmenge von 0,51 mol läßt man abkühlen, gießt den Autoklaveninhalt in ein Becherglas und filtriert vom Katalysator ab. Das Lösungsmittel wird möglichst vollständig über eine Vigreux-Kolonne unter Normaldruck abgezogen und der inhomogene flüssige Rückstand in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum über eine Kolonne fraktioniert. Nach einem Vorlauf, bestehend aus Hexahydrobenzoesäuremethylester erhält man (I) als farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch.

Siedepunkt: 102,5 - 103°/13 torr;

Ausbeute: 62 % d. Th. (= 18 g)

C₉H₁₆O₃ (172,22).

3,798 mg Substanz 8,729 mg CO₂ 3,239 mg H₂O

Ber.: C 62,76; H 9,36

Gef.: C 62,72; H 9,54

Methoxyl: 23,2 mg Substanz 16,1 ml $n/10$ Na₂S₂O₃;

18,7 mg Substanz 13,2 ml $n/10$ Na₂S₂O₃;

Ber.: CH₃O 36,04;

Gef.: CH₃O 35,5; 36,4;

4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1) (II).

20 g Ester(I) werden mit 128 ml n NaOH drei Stunden gerückflußt. Nach dem Abkühlen säuert man mit verdünnter H₂SO₄ an und extrahiert 12 Stunden mit Äther im Kutscher-Steudel. Der Ätherextrakt wird über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abgezogen. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Farbloses Öl.

Siedepunkt: 124°/0,6 torr.

Ausbeute: 17,5 g = 95 % d.Th.

C₈H₁₄O₃ (158,19).

4,299 mg Substanz 9,520 mg CO₂ 3,337 mg H₂O

Ber.: C 60,73 H 8,92

Gef.: C 60,43 H 8,69

4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-chlorid(III).

48 g Säure(II) werden in 100 ml abs. Benzol gelöst und dazu 40 ml Thionylchlorid und 2 Tropfen abs. Pyridin gegeben. Das Gemisch wird im Ölbad auf 60 - 70° erhitzt. Bei dieser Temperatur beginnt die HCl-Entwicklung. Nachdem sie nachgelassen hat, erhitzt man noch $\frac{1}{2}^h$ bis max. 100° und zieht anschließend das Benzol und überschüssiges Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum ab. Anschließend wird das Pyridinhydrochlorid bei 90 - 100° Heizbadtemperatur heraussublimiert und sodann das Säurechlorid fraktioniert.

Siedepunkt: 96 - 97°/10 torr.

Ausbeute: 48,5 g = 91 % d.Th.

$C_8H_{13}O_2Cl$ (176,64).

107,9 mg Substanz 7,5 ml $\frac{4}{20}$ AgNO₃;

63,1 mg Substanz 6,3 ml $\frac{4}{20}$ AgNO₃.

Ber. Cl 20,07;

Gef. Cl 19,87; 19,90.

23,3 mg Substanz 8,05 ml $\frac{4}{10}$ Na₂S₂O₃;

30,05 mg Substanz 10,10 ml $\frac{4}{10}$ Na₂S₂O₃.

Ber. CH₃O 17,57

Gef. CH₃O 17,8; 17,4.

4-Methoxy-cyclohexyläthylketon(IV).

a) Aus 2,07 g Magnesium und 12 g C₂H₅Br in 50 ml absolutem Äther wird eine Grignard-Lösung bereitet. Zu dieser Lösung, die frei von nicht umgesetztem Mg sein soll, werden im N₂-Strom unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser 14,0 g wasserfreies CdBr₂ in kleinen Anteilen gegeben. Der

Äther wird abgezogen und durch 50 ml absolutes Benzol ersetzt. Zu dieser Lösung läßt man unter Rühren bei Raumtemperatur 15 g Säurechlorid(III) in 25 ml absolutem Benzol zutropfen. Anschließend wird 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde bei 50° gerührt. Man zersetzt mit Wasser und Säure, extrahiert mit Benzol und zieht das Lösungsmittel nach dem Waschen und Trocknen ab. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf, der zwischen 50 - 70° bei 11 torr übergeht, fängt man die Hauptfraktion mit einem Siedebereich von 108 - 116° bei 11 torr auf. Sie enthält das Keton und die halogenhaltige Verbindung. Die Ausbeute beträgt 9 g.

Abtrennung des Ketons von der Halogen-
verbindung.

Die oben erhaltene Hauptfraktion (Kp 108 - 116°/11 torr) wird mit 90 ml abs. Äthanol, 9 ml Eisessig und 12 g Girard-reagens P versetzt und 1/2 Stunde zum Sieden erhitzt. Man läßt das Gemisch 2 Tage stehen und gießt es dann in Eiswasser, dem so viel Sodalösung zugesetzt ist, als zur Neutralisation von 90 % des vorhandenen Eisessigs benötigt wird. Anschließend wird die halogenhaltige Verbindung im Kutscher-Steudel-Apparat 6^h mit Äther extrahiert. Nach der Extraktion wird die wässrige Schicht mit verdünnter Salzsäure bis zum P_H 3 angesäuert und das freigemachte Keton mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird gewaschen, getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Siedepunkt: 109°/9 torr.

Ausbeute: 4,6 g = 31,8 % d.Th.

C₁₀H₁₈O₂(170,24);

4,350 mg Substanz 11,197 mg CO₂ 4,115 mg H₂O

Ber.: C 70,54 H 10,66

Gef.: C 70,24 H 10,60.

Charakterisierung des Ketons als 2,4-Dinitrophenyl-
hydrazon.

Ein Tropfen des Ketons wird mit überschüssiger wässrig-methanolischer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazinsulfat versetzt. Nach 1 - 2 Minuten fällt das 2,4-Dinitrophenylhydrazon in der Kälte. Es wird aus Methanol umkristallisiert.

$$F_p = 120^{\circ}.$$

$C_{16}H_{22}O_5N_4$ (350,4).

2,990 mg Substanz 0,422 ml N_2 bei 23° u. 735 torr.

Ber. N 15,99

Gef. N 15,74.

b) Die $Cd(C_2H_5)_2$ -Lösung wird wie unter a) hergestellt. Das Lösungsmittel wird nicht gewechselt, sondern die ätherische Lösung mit Aceton-Trockeneis auf -60° gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren 15 g Säurechlorid(III) in 25 ml abs. Äther. Nach beendeter Zugabe entfernt man das Kältebad, rührt 1^h bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum wurde die Hauptfraktion mit einem Siedebereich von $108 - 113^{\circ}/11$ torr aufgefangen. Die Ausbeute beträgt 8,5 g.

Eine weitere Fraktion siedet im Bereich von $113 - 116^{\circ}/11$ torr. Ihre Menge beträgt ~ 1 g.

Gliedert man die Hauptfraktion vom Siedebereich $108 - 113^{\circ}/11$ torr in zwei weitere Fraktionen auf:

Fr. 1) $108 - 110^{\circ}/11$ torr

Fr. 2) $110 - 113^{\circ}/11$ torr

und bestimmt in ihnen den Halogenanteil, so findet man

in

Fr. 1) 13,9 % Br;

Fr. 2) 20,2 % Br.

In der Fraktion mit dem Siedebereich $113 - 116^{\circ}/11$ torr beträgt der Halogenanteil 25 % Br. Sie enthält ebenfalls wie die Fraktionen 1) und 2) noch Keton, dessen Hauptanteil in der Fraktion 2) ($110 - 113^{\circ}/11$ torr) enthalten ist.

Trennung des Ketons von der Halogenverbindung
durch Verseifen mit NaOH.

6 g Gemisch vom Siedebereich $108 - 113^{\circ}/11$ torr werden mit 50 ml wässriger 2 n NaOH unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die alkalische Lösung ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird gewaschen, getrocknet und nach Abzug des Lösungsmittels destilliert. Die alkalische Mutterlauge enthält das Halogen.

Siedepunkt: $110 - 111^{\circ}/10$ torr;

Ausbeute 2,5 g.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Orangefarbige Kristalle aus Methanol. Fp = 120° .

Darstellung und Isolierung des Diäthylcadmiums.

Verwendet wurde die im allgemeinen Teil S. 19 beschriebene Apparatur.

Aus 10 g Magnesium und 52 g C_2H_5Br wird in abs. Äther eine Grignard-Lösung bereitet. Nach beendetem Umsatz wird sie mit N_2 abgepresst und unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß durch Quarz- oder Glaswolle filtriert.

In diese Lösung trägt man unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser (diese und alle folgenden Operationen unter trockenem, sauerstofffreiem N_2 ausführen!) in kleinen Anteilen 55 g wasserfreies $CdBr_2$ ein. Man rührt noch $\frac{1}{4}h$ bei Raumtemperatur und entfernt hierauf den größten Teil des Äthers durch Destillation unter Normaldruck. Wasserbadtemperatur nicht $> 80^\circ$.

Die im Kolben zurückbleibende, feste poröse Masse wird unter 1 mm Druck unter Kühlung der Vorlage mit fl. N_2 destilliert. Die Temperatur des Ölbadest wird im Laufe $1h$ auf 120° gesteigert. Hierauf wird die Destillation abgebrochen. Die in der Vorlage enthaltene, feste weiße Masse (Fp des $Cd(C_2H_5)_2 = -21^\circ$) läßt man "auftauen" und entfernt den in ihr noch enthaltenen Äther vorsichtig unter Normaldruck über eine Kolonne. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Siedepunkt: $64 - 65^\circ/20$ torr

Ausbeute: 29 g = 85 % d. Th.

Cyclohexyläthylketon.

Aus 3,66 g Mg und 20 g C_2H_5Br wird in 100 ml abs. Äther eine Grignard-Lösung bereitet und von etwas nicht umgesetztem Mg abgepumpt.

In diese Lösung werden unter den üblichen Vorsichtsmaßnahmen 20 g $CdBr_2$ eingetragen und anschließend noch $\frac{1}{4}h$ unter Kühlung und $\frac{1}{4}h$ bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin läßt man 22 g Cyclohexancarbonsäurechlorid in 50 ml abs. Äther unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser zutropfen. Zur Vervollständigung des Umsatzes wird noch kurzzeitig bei Raumtemperatur gerührt und $1h$ unter Rückfluß gekocht.

Anschließend wird mit Wasser zersetzt. Man erhält zwei vollkommen klare Schichten. Sie werden im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Schicht wird mehrmals mit Äther extrahiert und der Ätherauszug mit der abgetrennten ätherischen Schicht vereinigt. Man wäscht neutral, trocknet über Na_2SO_4 und zieht den Äther ab. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

Siedepunkt: $75 - 76,5^\circ/11$ torr;

- Ausbeute: 16 g = 76,5 %.

Schmelzpunkt des 2,4-Dinitrophenylhydrazons: $148,5^\circ$.

Nach Literatur:

Siedepunkt: $76 - 78^\circ/12$ torr;

Fp des 2,4-DNPH: $148 - 149^\circ$.

N-Methylanilid des 4-Methoxy-cyclohexancarbon-
säure(1)-chlorids.

Zu einem Gemisch von 15 g Säurechlorid(III) in 50 ml abs. Benzol läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser ein Gemisch von 10,7 g N-Methylanilin (frisch destilliert; Kp 86°/15 torr) und 7,9 g wasserfreiem Pyridin tropfen. Anschließend rührt man noch 2^h bei Raumtemperatur, gießt sodann in Wasser ein und trennt die benzolische Schicht ab. Die wässrige Schicht wird mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Lösungen werden mit verd. H₂SO₄ und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Benzol abgezogen und der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert.

Siedepunkt: 160°/0,8 torr (nach 2-maliger Destillation)

Ausbeute: 16,5 g = 70,5 % d.Th.

C₁₅H₂₁O₂N (247,33).

4,222 mg Substanz 11,231 mg CO₂ 3,185 mg H₂O

Ber. C 72,84 H 8,56

Gef. C 72,59 H 8,44

7,606 mg Substanz 0,381 ml N₂ bei 22° u. 737 torr.

Ber. N 5,66

Gef. N 5,61.

Das oben erhaltene farblose, viskose Destillat erstarrt nach einiger Zeit zu rautenförmigen Kristallen vom Fp = 41°.

4-Methoxy-cyclohexylmethylo(1).

10 g 4-Methoxy-cyclohexancarbonsäure(1)-methylester(I) werden in 50 ml abs. Äther gelöst. Diese Lösung läßt man unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stunden zu einer Suspension von 1,7 g LiAlH_4 in 50 ml abs. Äther tropfen. Anschließend wird noch 2 Stunden gerückflußt. Man zersetzt mit Wasser und Säure und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Siedepunkt: $112^\circ/10$ torr;

Ausbeute: 6 g = 70 % d. Th.

Nach Literatur: Siedepunkt: $116 - 118^\circ/13$ torr;

Ausbeute: 59 % d. Th.

4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd.

a) In eine Lösung von 15 g des N-Methylanilids in 100 ml abs. Äther werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 1,2 g LiAlH_4 eingetragen. Anschließend wird noch 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man zersetzt mit Wasser und verd. H_2SO_4 und äthert aus. Die ätherische Schicht wird neutral gewaschen, getrocknet und der Äther abgezogen. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Siedepunkt: $92 - 93^\circ/15$ torr;

Ausbeute: 2,6 g = 30 % d.Th.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (142,19)

3,719 mg Substanz 9,142 mg CO_2 3,264 mg H_2O

Ber. C 67,57 H 9,93

Gef. C 67,08 H 9,82.

Charakterisierung des Aldehyds als 2,4-Dinitro-
phenylhydrazon.

Ein Tropfen des Aldehyds wird mit überschüssiger, wässrig-methanolischer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazinsulfat versetzt. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon fällt prompt in der Kälte. Zweimal aus Methanol umkristallisiert, besitzt es den

Schmelzpunkt: 128° .

3,429 mg Substanz 0,534 ml N_2 bei 23° u. 743 torr.

Ber. N 17,38;

Gef. N 17,56.

b) 6 g 4-Methoxy-cyclohexyl-methylol(1) werden in 25 ml Eisessig gelöst und auf 0° gekühlt. Ferner bereitet man eine Lösung von 2,7 g CrO_3 in 1,7 ml Wasser und 22,5 ml Eisessig, die ebenfalls auf 0° gekühlt wird. In diese Lösung wird der Alkohol in Eisessig unter kräftigem Rühren in einem Guß eingetragen. Die Temperatur steigt schnell an und ist tunlichst unter $+50^{\circ}$ zu halten. Nach beendeter Oxydation wird mit 50 ml Wasser verdünnt und der entstandene 4-Methoxy-hexahydrobenzaldehyd durch Wasserdampfdestillation isoliert. Er wird in Äther aufgenommen und die ätherische Schicht neutral gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt.

Siedepunkt: $92 - 93^{\circ}/15$ torr;

Ausbeute: 2,0 g = 34 % d. Th.

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus Methanol.

Fp = 128° .

Druckhydrierung von Hydrochinon zum cis-trans-Chinit.

100 g Hydrochinon werden mit 100 ml Methanol und 10 g Raney-Ni in einen 0,5 l Autoklaven gegeben und bei 150° und 150 atü Wasserstoffdruck hydriert, bis die berechnete H₂-Menge aufgenommen ist. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird mehrmals mit abs. Äther gewaschen, bis sich kein Hydrochinon mehr nachweisen läßt.

Ausbeute: 80 g = 76 % d. Th.

Acetylierung des cis-trans-Chinit-Gemisches und Trennung in seine Isomeren.

116 g cis-trans-Chinit werden mit 210 g Essigsäureanhydrid 4 h auf 160° erhitzt. Nicht umgesetztes Essigsäureanhydrid und entstandene Essigsäure werden im Vakuum abgezogen. Das anfallende Rohprodukt wird in 200 ml Aceton gelöst. Daraus kristallisieren 60 g trans-Chinit-diacetat aus.

Das Aceton wird abdestilliert, das erhaltene Öl mit 25 ml Benzol und 50 ml Petroläther (Kp 40 - 60°) verdünnt und mit trans-Chinit-diacetat angeimpft. Man erhält weitere 13 g dieses Materials, das nach dem Umkristallisieren aus CH₃OH einen Schmelzpunkt von 102 - 103° besitzt.

Die restliche Lösung wird eingedampft und destilliert. Man erhält 94 g cis-Chinit-diacetat.

Siedepunkt: 126 - 127°/11 torr.

trans-4-Hydroxy-cyclohexylacetat(1).

50 g trans-Chinit-diacetat (Fp 102 - 103°) werden in 200 ml abs. Äthanol gelöst und auf 30° erwärmt. Dazu gibt man 30 ml einer 2%igen NaOCH₃-Lösung. Unter ständigem Schütteln hält man die Temperatur 20 min. auf 30°. Darauf neutralisiert man vorsichtig mit 50%iger H₂SO₄ und filtriert vom ausgeschiedenen Na₂SO₄ ab. Anschließend wird der Alkohol vollständig im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Der kristalline Rückstand enthält trans-Chinit, trans-Chinit-diacetat und trans-Chinit-halbacetat. Er wird mit 200 ml abs. Äther übergossen, mehrmals kräftig geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Chinit-diacetat und -halbacetat gehen in Lösung und werden vom ätherunlöslichen Chinit abfiltriert. Der Äther wird abgezogen und der kristalline Rückstand von Chinitdiacetat- und -halbacetat in 100 ml Wasser aufgenommen. Zur Abtrennung des Chinithalbacetats wird die wässrige Lösung zweimal mit 50 ml Äther durchgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung erhält man das nicht umgesetzte Chinitdiacetat zurück, während die wässrige Schicht, nach Abzug des Wassers im Vakuum, das Chinithalbacetat liefert, das alsbald kristallisiert.

Ausbeute: 10 g = 25,3 % bez. auf eingesetztes Chinitdiacetat.

Schmelzpunkt: 75°

Schmelzpunkt
nach Literatur: 72°.

C₈H₁₄O₃ (158,19)

3,688 mg Substanz 8,234 mg CO₂ 2,900 mg H₂O

Ber. C 60,74 H 8,92

Gef. C 60,93 H 8,80.

cis-4-Hydroxy-cyclohexylacetat(1).

Die Spaltung des cis-Chinit-diacetats erfolgt wie vorstehend für die trans-Verbindung beschrieben. Aus 56 g cis-Chinit-diacetat ($F_p = 35^{\circ}$) erhält man 6 g cis-Chinit-halbacetat als farblose, hochviskose Flüssigkeit. Es empfiehlt sich, die Verseifungsdauer von 20 min. wegen der schwereren Verseifbarkeit des cis-Chinit-diacetats auf 30 min. zu erhöhen.

Siedepunkt: $111^{\circ}/1,5$ torr.

Ausbeute: 6 g = 13,6 %, bez. auf cis-Chinit-diacetat.

$C_8H_{14}O_3$ (158,19).

3,852 mg Substanz 8,668 mg CO_2 3,082 mg H_2O .

Ber. C 60,74 H 8,92

Gef. C 61,26 H 8,95.

trans-4-Methoxy-cyclohexylacetat(1).

14,5 g trans-Chinit-halbacetat werden in 50 ml CH_3J gelöst und dazu unter kräftigem Rühren in kleinen Anteilen 35 g Silberoxyd, dargestellt nach HELFERICH u. KLEIN (58), gegeben. Nach Zugabe etwa der Hälfte des Silberoxyds wird das Reaktionsgemisch mit 70 ml abs. Äther verdünnt. Anschließend wird drei Stunden gerückflußt. Die Silbersalze werden abfiltriert, im Soxhlet mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit dem Filtrat vereinigt. Äther und überschüssiges Methyljodid werden abgezogen und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

Siedepunkt: $93 - 95^{\circ}/10$ torr;

Ausbeute: 6 g = 38 % d. Th.

Siedepunkt des cis-trans-4-Methoxy-cyclohexylacetats(1) $94,5 - 95^{\circ}/10$ torr.

trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1).

6 g trans-4-Methoxy-cyclohexylacetat(1) werden mit 25 ml abs. Methanol und 1,5 ml 20%iger methanolischer NaOCH_3 -Lösung versetzt. Danach lässt man 24 Stunden unter gelegentlichem Umschütteln stehen und zieht anschließend das Methanol und den entstandenen Essigsäuremethylester ab. Der flüssige Rückstand wird in Äther aufgenommen, zur Entfernung des NaOCH_3 mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Siedepunkt: $96 - 97^\circ/10$ torr;

Ausbeute: 3,4 g = 75 % d. Th.

Siedepunkt des trans-
4-Methoxy-cyclohexanols(1)

nach Literatur: $102,5 - 103^\circ/15$ torr.

Chlorierung des trans-4-Methoxy-cyclohexanols(1)
mit PCl_3 .

3,4 g trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1) werden mit 1,5 ml PCl_3 in der Kälte versetzt und einige Stunden stehen gelassen. Daraufhin wird mit Eiswasser zersetzt, ausgeäthert und die ätherische Schicht neutral gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , zieht den Äther ab und destilliert den Rückstand im Wasserstrahlvakuum.

Siedepunkt: $65^\circ/10$ torr;

Ausbeute: 1 g = 25,8 % d. Th.

34,7 mg Substanz 2,30 ml n_{D}^{20} AgNO_3 ;

Ber. Cl 23,86

Gef. Cl 23,60.

cis-trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1)

In einen 0,5 l Schüttelautoklaven gibt man 75 g Hydrochinonmonomethyläther, 135 ml frisch destilliertes Methanol und 30 g feuchtgewogenes Raney-Ni. Nach dem Ausspülen des Autoklaven mit H_2 presst man 140 atü H_2 auf und heizt auf 125° . Im Verlaufe der Hydrierung muß mehrmals H_2 nachgepresst werden. Nach 15 - 20 Stunden ist die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf, bestehend aus Methoxy-cyclohexan erhält man das cis-trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1) als farblose Flüssigkeit.

Siedepunkt: $101 - 104^{\circ}/14$ torr;

Ausbeute: 63 g = 80 % d. Th.

4-Methoxy-cyclohexanon(1).

36 g cis-trans-4-Methoxy-cyclohexanol(1) werden unter kräftigem Rühren langsam in eine Lösung von 55,5 g $K_2Cr_2O_7$ in 247 ml H_2O und 74 g H_2SO_4 konz. eingetragen. Nach beendeter Oxydation wird mit H_2O verdünnt, das gebildete Keton mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt gewaschen und getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelber Rückstand, der nachfolgend im Vakuum fraktioniert wird.

Siedepunkt: $79 - 80^{\circ}/12$ torr.

Ausbeute: 16,5 g = 46,5 %.

Druckhydrierung des 4-Methoxy-cyclohexanons(1)
mit H₂ und Raney-Ni.

16,5 g Keton werden mit 35 ml 90%igem Äthanol und 6 g Raney-Ni in einen 0,5 l Autoklaven gegeben. Nach dem Bepulven mit H₂ werden 60 atü H₂ aufgespresst und auf 60° erhitzt. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wird wie üblich aufgearbeitet und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Ein geringer Vorlauf besteht aus Methoxycyclohexan. Dann geht das 4-Methoxy-cyclohexanol über.

Siedepunkt: 100 - 102°/14 torr;

Ausbeute: 13 g = 78 %.

Chlorierung des 4-Methoxy-cyclohexanols(1)
(aus 4-Methoxy-cyclohexanon(1)) mit PCl₃.

13 g des Alkohols werden mit 5 g PCl₃ unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser versetzt. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen und zersetzt anschließend mit Eiswasser. Nachfolgend wird ausgeäthert und die ätherische Lösung neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Das Hauptprodukt besteht aus 4-Methoxycyclohexen Δ^1 , das nach erneuter Fraktionierung unter Normaldruck als farblose Flüssigkeit isoliert wird.

Siedepunkt: 134 - 135°.

Bei diesem Ansatz konnte kein analysenreines 4-Methoxy-1-chlor-cyclohexan isoliert werden.

Literaturverzeichnis.

- 1) DODDS u. ROBINSON, Nature, 141, 147 (1938)
- 2) INHOFFEN, Ang. Chem. 63, 297 (1951)
- 3) LINNEL u. SAID, J. Pharm. Pharmacol. 1, 151 (1949)
- 4) Diss. REICHOLD, Erlangen 1955 (unveröffentlicht)
- 5) VARGHA u. KOVACS, Ber. 75, 794 (1942)
- 6) Diss. WOLFRAM, Erlangen 1952 (unveröffentlicht)
- 7) NENITZESCU u. CORIANESCU, Ber. 69, 1820 (1936)
- 8) DARZENS, Compt. rend. 150, 707 (1910)
- 9) PARKHI, Jour. Indian Chem. Soc. Vol. 33, Nr. 5 (1956)
- 10) KING u. MURCH, Jour. of the Chem. Soc. 127, 2640 (1925)
- 11) LIFSCHITZ u. GIRBES, Ber. 61, 1468 (1928)
- 12) MOZINGO, Org. Synth. 21, 15, (1941)
- 13) HOUBEN-WEYL, Band IV/2, S. 260
- 14) MARSHALL, KUCK u. ELDERFIELD, Jour. of Org. Chem. 7, 454, (1942)
- 15) SCHRÖTER, Neuere Methoden der präp. org. Chemie
- 16) DAUBEN, J. Am. Chem. Soc. 78, 2579 (1956)
- 17) MUSSER u. ADKINS, ebenda 60, 664 (1938)
- 18) BURWELL, ebenda 70, 2865 (1918)
- 19) WICKER, J. of the Chem. Soc. 2165 (1956)
- 20) OWEN u. ROBINS, ebenda 330 (1949)
- 21) BALAS u. SRÔL, Coll. Czech. Chem. Comm. 1, 658 (1929)
- 22) HARDEGGER, PLATTNER u. BLANK, Helv. Chim. Acta, 27, 793 - 800
- 23) KRAUSE, Ber. 50, 1819 (1917)
- 24) REMY, Anorg. Chemie, Bd. II
- 25) COATES, Metallorganic Compounds, 41 - 43
- 26) HAMPE, Chem. Ztg. 11, 847 (1887)
- 27) EDER, Bl. Soc. chim. (2) 27, 10, (1877)
- 28) GILMAN u. SCHULZE, J. Chem. Soc. 2663 (1927)
- 29) DARZENS u. ROST, Compt. rend. 153, 772 (1911)
- 30) PINSON u. FRIESS, J. Am. Chem. Soc. 72, 5333 (1950)
- 31) CASON, ebenda 68, 2078 (1946)

- 32) CASON u. PRONT, ebenda, 66, 47 (1944)
- 33) CASON, Chem. Reviews 40, 15 - 33 (1947)
- 34) CASON, J. Am. Chem. Soc. 64, 1106 (1942)
- 35) GILMORE u. WHEELER, ebenda, 60, 2790, 2899 (1938)
- 36) SIMAN u. NELSON, Rec. trav. chim. 55, 518 (1936)
- 37) CASON, J. Am. Chem. Soc. 68, 2078 (1916)
- 38) RIEGEL u. KAYE, ebenda, 66, 723 (1944)
- 39) GIRARD u. SANDELSSON, Helv. Chim. Acta 19, 1095
- 40) ESSENWIND u. IETSCHE, Ber. 54, 425; 2888 (1921);
Ber. 55, 639 (1922); Ber. 56, 1481 (1923);
- 41) WEYGAND, Ang. Chem. 65, 525 (1953)
- 42) ZELINSKY u. GUTT, Ber. 40, 3051 (1907)
- 43) RUFF u. GEISEL, ebenda, 39, 828 (1906)
- 44) KRAUS, J. Am. chem. Soc. 29, 1570 (1907)
- 45) GIBBON u. ARGO, ebenda, 40, 1339 (1918)
- 46) WHITE, MORRISON u. ANDERSON, ebenda, 46, 921 (1924)
- 47) FRANKLIN, The Nitrogen System of Compounds, Am. Chem.
Soc. Monogr., Ser. 68, New York 1935
- 48) DIMROTH, Ber. 72, 2074 (1939)
- 49) SCHREIBER u. ESCHENMOSE, Helv. Chim. Acta 38,
1529 (1955)
- 50) STOSIUS u. PHILIPPI, Monatshefte, 45, 569 (1925)
- 51) FERNELIUS u. JOHNSON, J. Am. Education, 7, 1850 (1930)
- 52) MOUSSERON u. CANET, Compt. rend. 233, 525 (1951)
- 53) VAYON u. BARBIER, Bull. Soc. chim. (4), 49, 567 (1931)
- 54) PALFAY u. SABETAY, ebenda (4), 43, 898
- 55) Siehe Hückel, Theor. Grundlagen d. org. Chemie Bd. I
- 56) JORDREY, HUGHES, INGOLD u. MASTERMANN, J. chem. Soc.
London (1937), 1266, 1267, 1269
- 57) HEINE, J. Am. Chem. Soc. 79, 6268 (1957)
- 58) SELFESSON u. KLEIN, Liebigs Ann. 450, 225 (1926)

L e b e n s l a u f .

Am 21. August 1929 wurde ich, Fritz Engelbrecht, als Sohn des Postbetriebsassistenten Fritz Engelbrecht und seiner Ehefrau Fanny, geb. Zeilinger, in Kemating (Krs. Passau) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Holzkirchen (Niederb.) und der Oberrealschule in Schwabach begann ich im Sommersemester 1950 mit dem Studium der Chemie an der Universität Erlangen. Im März 1953 bestand ich die Dipl.-Chemiker-Vorprüfung, im Mai 1955 den mündlichen Teil der Dipl.-Chemiker-Hauptprüfung. Das Diplomzeugnis wurde mir im Juni 1956 ausgehändigt. Seit dieser Zeit war ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Hesse mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

